

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA



Tesis doctoral

Nevus melanocíticos congénitos gigantes: estudio epidemiológico y evaluación clínica, terapéutica, del impacto psicosocial y de la calidad de vida en 153 pacientes.

María del Carmen Ceballos Rodríguez

Madrid, 6 de abril de 2021

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



Tesis doctoral

Nevus melanocíticos congénitos gigantes: estudio epidemiológico y evaluación clínica,
terapéutica, del impacto psicosocial y de la calidad de vida en 153 pacientes.

Doctorando

María del Carmen Ceballos Rodríguez
Licenciada en Medicina y Cirugía

Directores

Juan Carlos López Gutiérrez
Pedro Redondo Bellón

Madrid, 6 de abril de 2021

“... que es mi dios, la libertad,
mi ley, la fuerza y el viento,
mi única patria, la mar.”

José de Espronceda

AGRADECIMIENTOS

Antes de nada quería agradecer a Juan Carlos López Gutiérrez y Pedro Redondo Bellón su apoyo y constancia durante todos estos años, no podría haber tenido unos mejores directores de tesis, muchas gracias por vuestro trabajo, amabilidad y paciencia infinita.

También querría agradecerse a mis compañeros de residencia y de trabajo, que me han ayudado a crecer como profesional y como persona. En especial a Deysy, mi coerre y amiga, que siempre me ha acompañado y apoyado; a Dolo, mi guía en este camino del doctorado; a Javi neuro, compañero infatigable desde nuestra primera rotación de aventuras y partidos de baloncesto, y al resto de viejas glorias (Carol, Chris, Ele, Rosa, Javi y Mathieu).

A Luis Requena por darme la oportunidad de entrar a trabajar con un equipo que es muy bueno a nivel profesional, pero aún más a nivel humano. Y por supuesto a todo ese equipo.

A los amigos cercanos que han escuchado pacientemente todos mis rollos y preocupaciones sobre la tesis: Pepi, Véronique, Aran, Mar, Jose, Kathy, Mari, Bea, Belén, Moni y equipo Basketematas, gracias por estar ahí.

Y por último y lo más importante, quería agradecerse a mi familia. A mi hermana Rosa, que en los momentos más intensos ha aguantado con paciencia mis agobios e inquietudes y en los momentos flojos me ha dado el empujón que necesitaba, gracias por enseñarme a plantearme todo y por estar desde la primera división ahí. A mis padres, que nos han enseñado a sentir curiosidad por el mundo, a respetar, a estudiar y a luchar por lo que queremos, y nos han apoyado para que lo logremos. A Javi, por ser mi compañero, amigo, y hacer de mi infancia la mejor que una peque pueda soñar. A Ricardo, porque aunque sólo fuera para ganarle al Trivial y que no se metiera conmigo, me ayudó a estudiar y limar mis defectos. A mi primo Javi, el Maxibón nos espera. Y a mi abuela, por esa faceta moderna suya que nos impulsó a estudiar y a ser independientes.

ÍNDICE

A. RESUMEN	10
B. ABSTRACT.....	10
C. LISTA DE ABREVIATURAS	12
D. LISTA DE TABLAS	13
E. LISTA DE IMÁGENES Y FIGURAS	14
1. INTRODUCCIÓN	16
1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS NEVUS MELANOCÍTICOS CONGÉNITOS (NMC)	17
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS NMC	18
1.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LOS NMCG	19
1.4. ETIOPATOGENIA. VÍAS MOLECULARES DEL NMC.....	22
1.5. COMPLICACIONES	27
1.5.1. Melanosis neurocutánea (MNC)	27
1.5.2. Nódulos proliferativos (NP) y otras proliferaciones o tumores cutáneos no melanoma	30
1.5.3. Melanoma.....	30
1.5.4. Alteraciones endocrinas (Waelchli, Williams, <i>et al.</i> , 2015).....	33
1.6. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO	33
1.6.1. Dermatoscopia y microscopía confocal	33
1.6.2. Técnicas de imagen (ecografía y RMN)	34
1.6.3. Bioquímica	35
1.6.4. Histología	35
1.6.5. Diagnóstico diferencial entre NP y melanoma.....	36
1.7. TRATAMIENTO.....	37
1.7.1. Tratamiento del NMCG	37
1.7.2. Tratamiento de la MNC.....	44
1.7.3. Tratamiento del MM	46
1.7.4. Tratamiento de los NP.....	47
1.8. AFECTACIÓN PSICOSOCIAL Y CALIDAD DE VIDA	47
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	52
2.1. HIPÓTESIS	53
2.2. OBJETIVOS	53
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	55

3.1. TIPO DE ESTUDIO	56
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	56
3.3. VARIABLES DE ESTUDIO.....	56
3.3.1. Datos epidemiológicos	56
3.3.2. Antecedentes personales	56
3.3.3. Antecedentes familiares	56
3.3.4. Características del nevus	57
3.3.5. Manifestaciones clínicas	57
3.3.6. Tratamiento	57
3.3.7. Seguimiento.....	57
3.3.8. Aspectos psicosociales	57
3.3.9. Calidad de vida.....	57
3.4. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS	58
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	59
3.6. ASPECTOS ÉTICOS	60
4. RESULTADOS	61
4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO	62
4.1.1. Características socio-demográficas de los pacientes con NMCG.....	¡Error! Marcador no definido.
4.1.2. Antecedentes personales y antecedentes familiares de los pacientes con NMCG.....	63
4.1.3. Descripción del nevus	64
4.1.4. Morbilidad/Síntomas acompañantes	74
4.1.5. Complicaciones	75
4.1.6. Diagnóstico y seguimiento	77
4.1.7. Tratamientos.....	78
4.1.8. Calidad de vida y aspectos psicosociales	87
4.2. ESTUDIO ANALÍTICO.....	¡Error! Marcador no definido.
4.2.1. Asociación entre variables clínicas	¡Error! Marcador no definido.
4.2.2. Asociación tratamiento.....	¡Error! Marcador no definido.
4.2.3. Asociación calidad de vida.....	90
5. DISCUSIÓN.....	99
5.1. RESUMEN DE RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON LA LITERATURA	100
5.1.1. Características socio-demográficas de los pacientes con NMCG.....	100

5.1.2. Antecedentes personales y antecedentes familiares de los pacientes con NMCG.....	100
5.1.3. Descripción del nevus	101
5.1.4. Morbilidad/Síntomas acompañantes	103
5.1.5. Complicaciones	104
5.1.6. Diagnóstico y seguimiento	104
5.1.7. Tratamientos.....	105
5.1.8. Calidad de vida y aspectos psicosociales	108
5.1.9. Asociación entre variables clínicas	¡Error! Marcador no definido.
5.1.10. Asociación tratamiento.....	¡Error! Marcador no definido.
5.1.11. Asociación calidad de vida.....	¡Error! Marcador no definido.
5.2. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	112
5.2.1. Limitaciones del estudio	112
5.2.2. Fortalezas del estudio	113
5.3. IMPLICACIONES EN LAS INVESTIGACIÓN Y EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	113
6. CONCLUSIONES	114
7. ANEXOS.....	117
7.1. ANEXO I:	118
8. BIBLIOGRAFÍA.....	124

A. RESUMEN

Introducción: Los nevus melanocíticos congénitos gigantes (NMCG) son una patología rara con complicaciones poco frecuentes pero graves. Sus tratamientos no tienen indicaciones claramente establecidas. Tanto la propia patología como su tratamiento producen un impacto psicosocial y afectan a la calidad de vida del paciente. No existe ningún estudio que evalúe los aspectos clínicos, epidemiológicos, el tratamiento y el impacto en la calidad de vida de los NMCG en España.

Hipótesis y objetivos: La hipótesis de nuestro estudio es que los NMCG se deben operar de forma precoz para disminuir el impacto en la calidad de vida y el riesgo de desarrollo de melanoma. El principal objetivo es estudiar las características clínicas y epidemiológicas de los NMCG en España, los tratamientos realizados y el grado de satisfacción con ellos, y el impacto tanto del propio nevus como del tratamiento en la calidad de vida del paciente.

Material y métodos: Se incluyeron, previo consentimiento informado, los pacientes con NMCG que entre mayo de 2014 y mayo de 2018 acudieron a la consulta de cirugía pediátrica o dermatología de tres hospitales terciarios o a las reuniones anuales de la Asociación Española de Nevus Gigantes. Se recogieron los datos demográficos, antecedentes familiares y personales, características del NMCG, tratamientos recibidos e impacto psicológico.

Resultados y Discusión: Se incluyeron 153 pacientes, la mayoría en edad pediátrica. La distribución de los NMCG era distinta a la descrita en otras series, con mayor proporción de lesiones localizadas en extremidades y cabeza. Se describe el pseudofenómeno de Baykal y el respeto de la parte distal de dedos y pene y se propone una nueva clasificación. Casi el 90% fueron tratados quirúrgicamente, siendo los colgajos de piel expandida el tratamiento de elección en la mayoría de las localizaciones. Los pacientes, cuidadores y cirujanos piensan que el tratamiento quirúrgico debe iniciarse cuanto antes. Tanto el propio NMCG como la cirugía producen un bajo impacto en la calidad de vida.

Conclusiones: Este es el estudio sobre NMCG más grande realizado en España, en el que encontramos características epidemiológicas y clínicas distintivas y/o no descritas previamente, describimos los tratamientos realizados, la preferencia por la reconstrucción con colgajo de piel expandida y por el inicio temprano del tratamiento quirúrgico, y constatamos el bajo impacto que tiene en la calidad de vida tanto el NMCG como su tratamiento.

Palabras clave: Nevo pigmentado, Epidemiología descriptiva, Terapéutica, Cirugía reconstructiva, Calidad de vida.

B. ABSTRACT

Background. Giant congenital melanocytic nevus (GCMN) is a rare disease with uncommon but severe complications. Its treatments have no clear indications. Both GCMN and its treatment have an impact on quality of life (QoL). The aim of this thesis was to describe the epidemiological and clinical aspects of the GCMN in Spain and to evaluate the outcomes and complications of its treatment and its psychosocial impact.

Methods. Patients with GCMN who attended to pediatric surgery or dermatology clinics in three tertiary hospitals or to the Spanish Giant Nevi Association meetings between May 2014 and May 2018 were included. Patient demographics and data on the characteristics of the nevus, surgical treatment, and the psychosocial impact were collected.

Results. One hundred fifty-three patients were included, most in pediatric age. GCMN distribution was different to other series, with higher proportion of head and extremity locations. Baykal pseudo-phenomenon and respect of distal digits and distal penis are described. A new classification is proposed. Nearly 90% of the patients were surgically treated. The expanded skin flap was the preferred surgical technique for most locations. Patients, caregivers, and surgeons agree that the treatment should begin as soon as possible. Both GCMN and its treatment have a low impact on QoL.

Conclusions. This is the largest study on GCMN conducted in Spain. We found distinctive clinical and epidemiological characteristics not previously described. We evaluated the different treatments, noting the preference for expanded skin flaps and for early surgery. And we found that GCMN and its treatment have a low impact on QoL.

Keywords. Giant congenital melanocytic nevus, Surgery, Excision, Quality of life, Psychosocial impact, Psychology.

C. LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido Desoxirribonucleico.

COS: *Core Outcome Set*.

FISH: Hibridación Fluorescente In Situ.

FR: Factores de Riesgo.

HGC: Hibridación Genómica Comparada.

IMC: Índice de Masa Corporal.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

IPT: Injerto de Piel Total.

IPP: Injerto de Piel Parcial.

MAPK: Mitogen Activated Protein Kinases.

MD: Matriz Dérmica.

Me: Mediana.

MES: Melanoma de Extensión Superficial.

MNC: Melanosis Neuro Cutánea.

MSI: Imagen de Espectrofotometría de Masas.

NM: Nevus Melanocítico.

NMA: Nevus Melanocítico Adquirido.

NMC: Nevus Melanocítico Congénito.

NMCG: Nevus Melanocítico Congénito Gigante.

NP: Nódulos Proliferativos.

OIS: *Oncogen Induced Senescence*.

PAS: *Projected Adult Size*.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

RN: Recién Nacido.

SC: Superficie Cutánea.

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SVG: Supervivencia Global.

TCS: Tejido Celular Subcutáneo.

x: media.

D. LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Sistemas de clasificación de los NMC.	17
Tabla 2. Patrones segmentarios y no segmentarios de los NMCG.....	20
Tabla 3. Opciones de tratamiento en los NMCG.....	38
Tabla 4. Localización de los NMCG.....	65
Tabla 5. Nueva clasificación propuesta (en sombreado el área que puede abarcar ese tipo de NMCG).....	69
Tabla 6. PAS en función de la localización según clasificación 6B ($p < 0,001$).....	70
Tabla 7. Asociación entre color del NMCG y clasificación 6B.	73
Tabla 8. Técnica quirúrgica preferida en función de la distribución del NMCG ($p < 0,01$).	79
Tabla 9. Técnica quirúrgica de elección según la región anatómica.	80
Tabla 10. Distribución de la edad de los pacientes en la primera intervención quirúrgica y media de seguimiento.	81
Tabla 11. Nivel de satisfacción de los pacientes (padres/tutores si paciente <12 años) y cirujano con los resultados quirúrgicos (utilizando una escala de -5 a +5).	81
Tabla 12. Nivel de satisfacción de los pacientes con los resultados de la cirugía en función de la distribución del NMCG.	84
Tabla 13. Tipos de láser utilizados en el tratamiento del NMCG.	85
Tabla 14. Resultados del tratamiento con láser.	85
Tabla 15. Nivel de satisfacción con tratamiento láser	86
Tabla 16. Aceptación por el paciente/cuidador y aceptación social percibida de los NMCG.	89
Tabla 17. NMCG vs cicatriz en pacientes de tratados vs no tratados.....	89
Tabla 18. NMCG vs cicatriz según decisión sobre el tratamiento.....	89
Tabla 19. NMCG vs cicatriz en padres de tratados vs no tratados.	90
Tabla 20. NMCG vs cicatriz en operados vs no operados.	90
Tabla 21. Aceptación social de cicatriz en tratados vs no tratados.....	90
Tabla 22. Asociación entre visibilidad del NMCG y bullying.	91
Tabla 23. Influencia en la relación con el grupo de iguales.	91
Tabla 24. Asociación entre PAS e influencia en las distintas actividades.	94
Tabla 25. Asociación entre influencia en relación con la familia y nivel de estudios finalizados.....	95
Tabla 26. Regresión lineal múltiple Skindex-29 (variable independiente) vs influencia en autoestima, en relación con la familia, PAS, sexo, influencia en la realización de actividades, tratamiento realizado y tipo de NMCG (R-squared 51%).	97
Tabla 27. Regresión lineal múltiple C-DLQI (variable independiente) vs influencia en autoestima, en relación con la familia, PAS, sexo, influencia en la realización de actividades, tratamiento realizado y tipo de NMCG (R-squared 45%).	98

E. LISTA DE IMÁGENES Y FIGURAS

Figura 1. Tablas de crecimiento de los NMC (Krengel et al., 2013).....	19
Figura 2. Vías moleculares implicadas en los NMCG (Etchevers, 2014).....	23
Figura 3. Síndrome de NMC.	28
Figura 4. Vías en las que actúan los tratamientos dirigidos para la MNC (Rozengurt, 2014).....	44
Figura 5. Efectos de las patologías cutáneas, adaptado de (Chren, 2012).....	47
Figura 6. Respeto de parte distal del pene.	66
Figura 7. NMCG con respeto de parte distal de dedos.	66
Figura 8. Fenómeno de Baykal (a) y pseudofenómeno de Baykal (b).	66
Figura 9. NMCG esclerodermiforme (a y b: al nacimiento, c y d: a los 24 meses de vida).	70
Figura 10. NMCG circunferencial en miembro inferior derecho con lipoatrofia en muslo.	71
Figura 11. Prurito en los NMCG.	75
Figura 12. Afectación del SNC y síntomas atribuibles a dicha afectación.....	75
Figura 13. Tratamiento de NMCG en tronco con expansores (a. NMCG previo al tratamiento; b. tras la colocación de expansores cutáneos; c. y d. tras la reconstrucción mediante colgajos expandidos).....	82
Figura 14. Tratamiento de NMCG con matriz dérmica (Integra®) + injerto de piel parcial (a. NMCG en miembro superior derecho; b. tras extirpación parcial y colocación de Integra®; c. tras reconstrucción con injerto laminar).	83

E. LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Procedencia de los pacientes con NMCG.....	63
Gráfica 2. Raza de los pacientes con NMCG.	63
Gráfica 3. Distribución de los NMCG.....	67
Gráfica 4. Distribución según clasificación 6B.	67
Gráfica 5. Distribución según clasificación propuesta.	68
Gráfica 6. PAS según afectación o no del SNC.	76
Gráfica 7. Distribución de la edad de primera cirugía.....	80
Gráfica 8. Asociación entre PAS y C-DLQI.	96

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS NEVUS MELANOCÍTICOS CONGÉNITOS (NMC)

Los NMC son proliferaciones clonales benignas de células de origen melanocítico denominadas nevomelanocitos (Robinson *et al.*, 1998), que se desarrollan intraútero y que aparecen desde el nacimiento o en los primeros años de vida. A estos NMC que aparecen tras el nacimiento se les denomina NMC tardíos, nevus congénito-like nevus o nevus de instauración temprana, y tienen las mismas características clínicas, dermatoscópicas e histológicas que los NMC presentes al nacimiento (Kopf *et al.*, 1985; Clemmensen and Kroon, 1988).

Existen múltiples clasificaciones de los NMC en función de su tamaño [diámetro que alcanzan en la edad adulta (*Projected Adult Size*, PAS) o superficie cutánea (SC)], de la profundidad de invasión de los nevomelanocitos o incluso de la facilidad de extirpación. La clasificación más completa es la publicada por Krengel, basada en un consenso de expertos en NMC, que además del PAS y la localización, incluye como criterios el número de nevus satélite presentes en el primer año de vida y otras características morfológicas del nevus (heterogeneidad del color, rugosidad, nodularidad y grado de hipertriosis) (Krengel *et al.*, 2013) (tabla 1).

Tabla 1. Sistemas de clasificación de los NMC.

Clasificación	Criterio/s	Terminología	Definición
Lanier <i>et al.</i> (Lanier, Pickrell and Georgiade, 1976)	Posibilidad de resección quirúrgica	Pequeño Grande Gigante	Puede extirparse en un tiempo sin colgajos ni injertos No cumple criterio de pequeño Afecta a una proporción significativa de al menos una región anatómica
Pers (Pers, 1963; Lorentzen, Pers and Bretteville-Jensen, 1977)	SC	Gigante	> 1% SC en cara y/o cuello, > 2% SC en resto del cuerpo
Kopf <i>et al.</i> (Kopf, Bart and Hennessey, 1979)	PAS	Pequeño Mediano Grande	< 1,5 cm [1,5-20[cm ≥ 20 cm
Freinkel <i>et al.</i> (National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, 1984)	PAS	Pequeño Mediano Grande	< 2 cm [2-20[cm ≥ 20 cm
Illig <i>et al.</i> (Illig <i>et al.</i> , 1985)	Diámetro	Pequeño Grande	< 10 cm ≥ 10 cm
Ruiz-Maldonado <i>et al.</i> (Ruiz-Maldonado, 2004)	PAS	Pequeño Mediano Grande Gigante G1 G2 G3	< 1,5 cm 1,5-10 cm 11-20 cm > 20 cm 21-30 m 31-40 m > 40 cm
Magaña <i>et al.</i> (Magaña <i>et al.</i> , 2015)	Tamaño, extensión, comportamiento biológico e histología	Tipo I e Tipo II	Lesión única, no sobrepasa región anatómica, nevomelanocitos en epidermis y dermis Múltiple, puede sobrepasar región anatómica, nevomelanocitos también en tejidos más profundos (TCS,

			músculo...)
Krengel et al. (Krengel et al., 2013)	PAS	Pequeño	< 1,5 cm
		Mediano	
		M1	1,5-10 cm
		M2	> 10-20 cm
		Grande	
		G1	> 20-30 cm
		G2	> 30-40 cm
		Gigante	
		G1	> 40-60 cm
		G2	> 60 cm
		Múltiples medianos	≥ 3 medianos
		Localización	
		Cabeza	Cara, cuero cabelludo
		Tronco	Cuello, hombros, espalda superior, media e inferior, pectoral/mama, abdomen, flancos, genital, glúteos
		Extremidades	Brazo, antebrazo, mano, muslo, pierna, pie
	Nº nevus satélite	S0	No nevus satélite
		S1	< 20
		S2	20-50
		S3	>50
	Características morfológicas		
	Color	C0, C1, C2	Ninguna, Moderada, Marcada
	Rugosidad	R0, R1, R2	Ninguna, Moderada, Marcada
	Nodularidad	N0, N1, N2	Ninguno, Escasos, Múltiples
	Hipertrichosis	H0, H1, H2	Ninguna, Notable, Marcada
Martins da Silva et al. (Martins da Silva et al., 2017)	Localización	Bolero	Mitad superior espalda y cervical post
		Espalda	Espalda sin hombros ni nalgas
		Bañador	Nalgas y región genital
		Pecho/vientre	Aislado en pecho o abdomen
		Extremidad	Aislado en extremidad
		Cuerpo entero	Bolero + Bañador
Kinsler y Larue (Kinsler and Larue, 2018) (clasificación de las alteraciones pigmentarias congénitas no segmentarias)	Localización (campos derivados de 1 solo precursor melanocítico)	Campos dorsales	
		-Cuero cabelludo	Centrado en vértex (línea media)
		-Tronco...	
		...superior	En capelina
		...inferior	En bañador
		-Miembros...	
		...MS distal	En guante sin puntas de dedos hasta hombro
		...MI distal	En calcetín sin puntas de dedos hasta mitad de pierna
		Campos ventrales	
		-Faciales...	
		...Frontonasal	Frente y raíz nasal
		...Medio	En máscara respetando borde palpebral
		...Mandibular	Centrado en mentón
		-Tronco	Afecta a línea media ventral
		-Mitad de MI	Circunferencial centrado en rodilla, desde mitad de muslo hasta mitad de gemelos

MI: Miembro Inferior; MS: Miembro Superior; PAS: Projected Adult Size (diámetro alcanzado en la edad adulta); SC: Superficie Corporal (1%= palma mano); TCS: Tejido Celular Subcutáneo.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS NMC

Los NMC pequeños son bastante frecuentes, afectando aproximadamente al 1% de la población. Los NMC grandes, gigantes o múltiples medianos de la clasificación de Krengel (a los que incluiremos a partir de ahora en el término NMC gigantes, NMCG) afectan a 1/20.000 recién nacidos vivos (Castilla, da Graça Dutra and Orioli-Parreiras,

1981), por lo que se consideran una enfermedad rara.

Parece que los NMCG son ligeramente más frecuentes en mujeres, pero es más común que estén asociados a complicaciones en varones (R Ruiz-Maldonado *et al.*, 1992; Hale *et al.*, 2005; Marghoob *et al.*, 2006) (1 varón:2 mujeres según Ruiz-Maldonado y 95:110 según Marghoob). Una explicación a esta mayor frecuencia en mujeres es que se produciría una mayor tasa de aborto espontáneo en los varones afectados dada su mayor severidad (Kinsler *et al.*, 2008).

No se han descrito diferencias por raza (Endomba FT, Mbega CR, Tochie JN, 2018) o localización geográfica en la prevalencia de los NMCG.

1.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LOS NMCG

Los NMCG crecen de forma proporcional al desarrollo pondoestatural, por lo que conociendo su diámetro, su localización y la edad del paciente, podemos calcular el diámetro que alcanzará en la edad adulta (*Projected Adult Size*, PAS) utilizando las tablas de crecimiento del NMC diseñadas por Kregel *et al.* (2013) (figura 1).

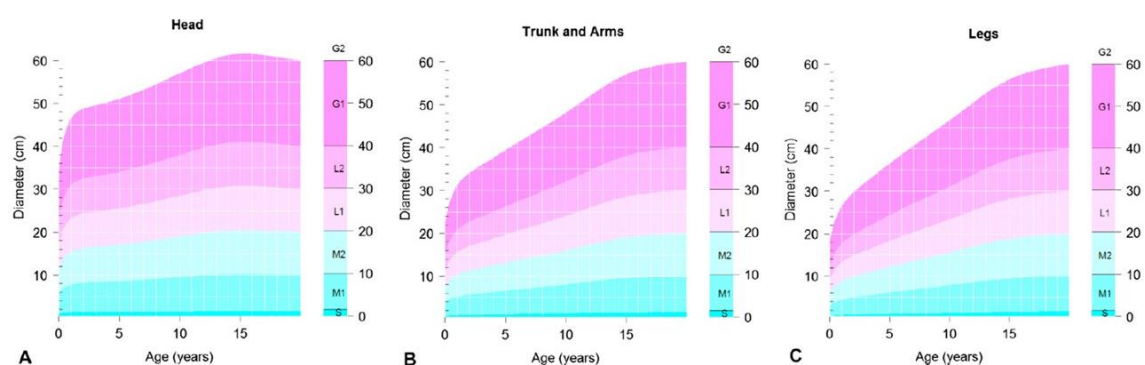


Figura 1. Tablas de crecimiento de los NMC (Kregel *et al.*, 2013).

Suelen cambiar de aspecto a lo largo del tiempo. Vamos a describirlos en función de sus características morfológicas:

a. Localización: pueden afectar a cualquier zona del tegumento, incluso a las mucosas. Podemos clasificarlos en función de su distribución en patrones segmentarios (bordes lineales, transversales en cabeza y tronco y longitudinales en miembros) y no segmentarios (bordes redondeados en cabeza y tronco y transversales en miembros, lo que ocurre en la mayoría de los NMCG). Tabla 2.

Tabla 2. Patrones segmentarios y no segmentarios de los NMCG.

PATRONES SEGMENTARIOS	PATRONES NO SEGMENTARIOS
En banda	En capelina
En bandera	En bañador
En tablero de damas	En guante y calcetín
En líneas de Blaschko anchas	Circunferencial de miembro

Algunos autores sostienen que la mayoría de los NMCG con distribución no segmentaria rodean al complejo areola pezón (Baykal *et al.*, 2015) y/o al ombligo (Happle and Salhi, 2016) sin afectarlos, lo que se conoce como fenómeno Bork-Baykal (Happle, 2017). Baykal refiere que de los 3 casos con afectación umbilical que ha seguido (2 por el propio NMCG y 1 por un nevus satélite), con la evolución se han aclarado (los incluidos en el NMCG) o han desaparecido (el nevus satélite) (Baykal, 2017).

b. Color: al nacimiento generalmente son de una tonalidad marrón a negra, pero pueden ser de color rojizo, violáceo, azulado, grisáceo o incluso no pigmentados (Mark *et al.*, 1973; Wu, Markus and Orengo, 2004). Inicialmente pueden ser homogéneos o tener un aspecto moteado (pequeñas máculas o pápulas de uno o distintos colores sobre un fondo marrón más uniforme). Con el tiempo suelen aclararse (Dawson, Atherton and Mayou, 1996; Kinsler, Birley and Atherton, 2009) sobre todo los de la cabeza (Strauss and Newton Bishop, 2008; Vilarrasa E, Baselga E, Rincon C, 2008; Arad and Zuker, 2014), o más raramente oscurecerse, y pueden hacerse más o menos heterogéneos. El color final de los NMC en la infancia se asocia significativamente al color de la piel normal y al genotipo MC1R (por lo tanto, está determinado genéticamente), y es independiente del color del nevus durante los 3 primeros meses de vida (al igual que ocurre con el color del pelo y de los ojos) y de los tratamientos superficiales (dermabrasión, curetaje, láser ablativo) que se hayan realizado, así como del sexo y del genotipo NRAS (Polubothu and Kinsler, 2020).

c. Rugosidad y textura: inicialmente suelen ser aplanados, simulando una mancha café con leche (Mark *et al.*, 1973). Con el tiempo la mayoría se sobreelevan, y pueden arrugarse (incluso adquirir un aspecto verrucoso) (Kinsler, Birley and Atherton, 2009), volverse más suaves, más flácidos y/o más voluminosos.

d. Nodularidad: en ocasiones los NMCG presentan uno, escasos o múltiples nódulos dérmicos o subcutáneos (Krengel, 2005), que pueden medir desde escasos milímetros hasta varios centímetros de diámetro. Son palpables y muchas veces visibles.

Los NMCG con mutación en BRAF (ver apartado 1.4.) presentan una fuerte asociación con un fenotipo multinodular (Polubothu *et al.*, 2020).

e. Velloso: la mayoría (64%) de los NMCG presentan hipertrichosis marcada (Price *et al.*, 2015), aunque frecuentemente no se observa al nacer. Este pelo puede ser del mismo color (lo más frecuente), más oscuro o raramente más claro que el pelo del cuero cabelludo (Kinsler, Birley and Atherton, 2009). Su grosor varía desde lanugo hasta más grueso que el pelo del cuero cabelludo. Cuando se localizan en la cabeza, el pelo suele tener mayor grosor y crecer más rápido que el circundante. Ocasionalmente los NMCG presentan alopecia parcheada y/o canas prematuras.

Existen 2 variantes de NMCG:

a. **NMCG desmoplásico hipopigmentado sin pelo** (Ruiz-Maldonado *et al.*, 2003) o **esclerótico hipopigmentado** (Hernandez-Martin *et al.*, 2007) o **esclerodermiforme**: inicialmente son NMCG comunes, y cuando comienza el proceso desmoplásico, van despigmentándose, indurándose y perdiendo el pelo progresivamente. Durante este proceso, que puede comenzar desde las pocas semanas hasta los 17 años de edad (Ruiz-Maldonado *et al.*, 2003), el nevus suele ser muy pruriginoso. En todos los casos que no se han extirpado antes se ha observado pérdida completa de la pigmentación; algunos mantienen la induración y otros se ablandan e incluso presentan sobrecrecimiento con los años (Werner *et al.*, 2012). A nivel histológico se observa un engrosamiento de los haces de colágeno dérmicos con escasas estructuras anexiales y puede haber escaso infiltrado inflamatorio perivascular.

Un estudio sugiere que la presencia de halo-nevus en NMCG de cuero cabelludo y tronco predice la desaparición de dicho nevus, basándose en la evolución de 17 casos, pero no describen induración ni alopecia (Margileth, 2019).

b. **NMCG *spilus-like***: constituido por múltiples NMC de tamaño mediano y/o grande sobre una mancha café con leche que puede sobrepasar la línea media. Hay que diferenciarlo del nevus *spilus* segmentario, que consiste en una mancha café con leche que no sobrepasa la línea media con máculas o pápulas pequeñas más oscuras (nevus melanocíticos) que van apareciendo durante la infancia o adolescencia (S. B. Lee *et al.*, 2016). Ambos tipos de lesiones presentan distinta etiopatogenia y pronóstico, por lo que es importante saber diferenciarlas.

Los NMCG están frecuentemente asociados a nevus satélite, que son NMC (Alikhan, Ibrahimi and Eisen, 2012) pequeños o medianos que pueden estar presentes desde el nacimiento y que suelen aumentar en número con la edad. Según el estudio

realizado por Graham, hay una correlación entre el número de nevus satélite y el número de nevus melanocíticos en el brazo de la madre (Graham *et al.*, 1999).

Los NMCG pueden presentar distintas manifestaciones clínicas:

a. Sequedad: la zona del NMCG suele estar más seca que la piel de alrededor, lo que favorece la aparición de prurito y de eccemas. Esto puede deberse a que los NMCG presentan menor cantidad de glándulas sebáceas, y a una mayor cantidad de mastocitos tanto en el nevus como en la piel sana (Feng *et al.*, 2005; Salgado *et al.*, 2014).

b. Fragilidad: muchos NMCG se lesionan fácilmente con el rascado o con el roce (del pañal, por ejemplo), pero suelen cicatrizar bien.

c. En ocasiones, la grasa y el músculo subyacentes presentan hipoplasia, haciendo que la zona del nevus esté más deprimida y si afecta a una extremidad, ésta sea más delgada (Skidmore, Ivker and Resnick, 1995).

Waelchli y cols. (2015) describieron que el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes con NMCG aumenta con la edad si lo comparamos con el IMC de la población general. Este aumento del IMC es a costa de un aumento de la adiposidad.

1.4. ETIOPATOGENIA. VÍAS MOLECULARES DEL NMC

Los NMC se consideran hamartomas (porque están constituidos por elementos de la piel distribuidos de forma anormal) (Price *et al.*, 2015) o tumores benignos (ya que se trata de proliferaciones clonales) (Kopf *et al.*, 1985) derivados de la cresta neural, según el autor que los describa.

El 80-95% de los NMCG presentan una mutación somática activadora en el protooncogén NRAS, concretamente en el codón 61 (Charbel *et al.*, 2014). Posteriormente se observó que un 5-11% presentan la mutación BRAF V600E (presente en los nevus melanocíticos adquiridos (NMA) y en la mayoría de los NMC pequeños y medianos) en lugar de NRAS Q61 (Salgado *et al.*, 2015).

Estas dos son las únicas mutaciones somáticas recurrentes en los NMCG (también se han descrito de forma aislada mutaciones en los genes KRAS, APC y MET, y genes de fusión ZEB2-ALK, SOX5-RAF1 y SASS6-RAF1 como potencial causa de NMC (Baltres *et al.*, 2019; Martins da Silva *et al.*, 2019)), lo que sugiere que con una de ellas es suficiente para el desarrollo de proliferaciones melanocíticas *in útero*.

Probablemente las mutaciones en NRAS son las más frecuentes en los NMCG porque en la embriogénesis temprana se toleran mejor que otras mutaciones como las que afectan a BRAF (Polubothu *et al.*, 2020).

Las mutaciones NRAS Q61 o BRAF V600E no sólo están presentes en el NMCG, sino también en los nevus satélite, la melanocitosis neurocutánea (MNC), los nódulos proliferativos y los melanomas asociados (y ausentes en la sangre y otros tejidos sanos) (Kinsler *et al.*, 2013), lo que sugiere que todas estas lesiones tienen el mismo origen.

Pero la misma mutación da lugar a fenotipos muy diferentes, por lo que muchos autores sugieren que debe haber otras alteraciones adicionales que den lugar a dichas diferencias fenotípicas. De hecho, en el mismo NMCG puede haber heterogeneidad molecular (áreas que no presentan la mutación principal, y áreas con mutaciones adicionales).

La mutación es distinta según el tipo de NMCG: la mayoría de los NMCG presentan la mutación Q61K o Q61R (que cambia la glutamina en posición 61, Q, por lisina, K, o arginina, R) (Kinsler *et al.*, 2013), mientras que los NMCG *spilus-like* presentan la mutación Q61H (sustitución de glutamina, Q, por histidina, H), Q61L o G13R (Kinsler *et al.*, 2014; Krenkel *et al.*, 2016).

Por tanto, los NMCG son una **rasopatía** (conjunto de síndromes genéticos causados por la mutación en genes de la vía Ras-Raf-MEK-ERK) **somática en mosaico**.

La proteína NRAS, en respuesta a diferentes señales, estimula el crecimiento y división celular por distintas vías:

- Vía Ras-Raf-MEK-ERK, también llamada vía de proteínas-quinasas activadas por mitógeno (*Mitogen Activated Protein Kinase*, MAPK), involucrada en la regulación de la expresión genética y de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular.
- Vía PI3K/AKT, que regula el ciclo celular.
- Otras (RalGEF...).

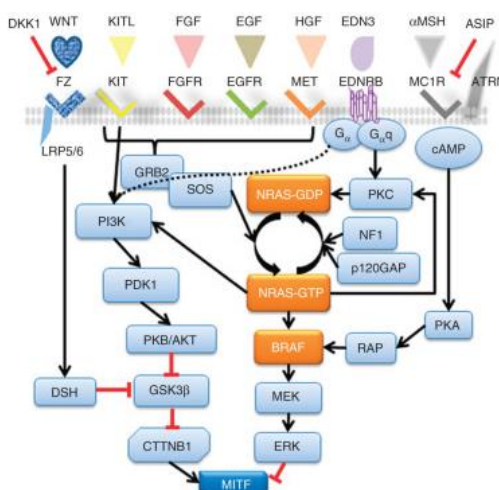


Figura 2. Vías moleculares implicadas en los NMCG (Etchevers, 2014).

Las mutaciones descritas en NRAS producen una proteína NRAS constitutivamente activada, por lo que estimula el crecimiento y proliferación celular de forma continua durante la embriogénesis. Este crecimiento descontrolado de las células precursoras de melanocitos da lugar al NMCG, y a los nevus satélite y la MNC en caso de haberlos (Kinsler *et al.*, 2013).

Pawlikowski *et al.* sugieren que una activación aberrante de la vía de señalización Wnt actúa de forma sinérgica con la activación de NRAS para promover la formación del NMC y la MNC (Pawlikowski *et al.*, 2015), ya que en un modelo de ratón la activación de ambas vías reproduce un síndrome de NMC.

Takayama *et al.* proponen que la disregulación de la vía HGF/SF-c-Met durante un periodo crítico de la embriogénesis puede llevar al desarrollo de NMC y MNC, ya que los ratones transgénicos que sobreexpresan HGF/SF presentan un nevus pigmentado extenso en piel y leptomeninges (Takayama *et al.*, 2001). Esta sobreexpresión de HGF/SF produciría una activación sostenida de RAS.

Posteriormente, el oncogén NRAS/BRAF activado que había estimulado la proliferación celular, induce un proceso de senescencia (Oncogen Induced Senescence, OIS) en las células del NMC, lo que detiene la proliferación y dificulta la transformación maligna a pesar de que la vía MAPK esté activada (Bennett, 2003; Michaloglou *et al.*, 2005; Huang and Chikeka, 2019). Para que se produzca esta senescencia hay distintos efectores: se activan las vías p16/Rb y p53 y se inactiva la vía Wnt (Ye *et al.*, 2007; Juan *et al.*, 2014; Salama *et al.*, 2014). Sin embargo, en algunos NMC la vía Wnt está activada, lo que dificulta el proceso de OIS y facilita la malignización (Pawlikowski *et al.*, 2013).

Barysch *et al.* también proponen que la expresión de CD271 (p75 NTR) y de SOX10, ambos marcadores de célula madre de la cresta neural, en las células del NMC facilita su proliferación sin malignización y es necesaria para la supervivencia del nevus en el tiempo (Barysch *et al.*, 2014).

Por otro lado, se comparó el potencial proliferativo y clonogénico de NMC medianos y gigantes con mutación en NRAS, y se observó que los NMCG presentan mayor proporción de células con capacidad clonogénica *in vivo* que las de los NMC medianos. Esto sugiere que cuanto mayor es el PAS, mayor es la proporción de células con alta capacidad proliferativa y clonogénica, lo que explicaría el tamaño final del NMC (Guégan *et al.*, 2016).

La célula del embrión en la que se produce la mutación todavía no se sabe si es un melanocito epidérmico, un melanoblasto, o una célula madre cutánea con capacidad para

transformarse en un melanocito (V. A. Kinsler *et al.*, 2013). Se han encontrado células madre melanocíticas en la base del folículo piloso y en la dermis (Nishikawa-Torikai, Osawa and Nishikawa, 2011; Nishimura, 2011), en la vaina nerviosa (Cramer and Fesyuk, 2012), en las glándulas sudoríparas (Okamoto *et al.*, 2014) e incluso en la dermis de piel glabra (Li *et al.*, 2010). No se sabe si estas células madre melanocíticas tienen un origen común, ni si mantienen a las mismas o a distintas poblaciones de melanocitos maduros. Una de las teorías más aceptadas es que los NMC derivan de las células madre localizadas en el folículo piloso (por el patrón de crecimiento perifolicular en los bordes del NMC, o por la recidiva perifolicular tras la resección macroscópica total), pero también hay NMC en la piel glabra de palmas y plantas.

Se han propuesto 3 vías de migración de los precursores de melanocitos, que explicarían las distintas distribuciones de los NMCG:

1º) Vía dorsolateral (descrita en pollos y ratones): los melanoblastos se desprenden de la cresta neural y migran entre los somitas de la dermis suprayacente (Erickson and Goins, 1995).

2º) Vía dorsoventral (descrita en pollos): los melanoblastos se desarrollan a partir de precursores de las células de Schwann asociadas a nervios periféricos (Adameyko *et al.*, 2009).

3º) Vía centrífuga: los melanoblastos se originan en el mesodermo durante la gastrulación, y migran de forma centrífuga desde la línea media ventral y dorsal, para alojarse en la dermis. No se sabe si estos precursores dan lugar a melanocitos sólo en patologías congénitas como el NMCG o también en sujetos sanos (Kinsler and Larue, 2018).

Las dos primeras, bien identificadas, se originan en la cresta neural, y la dorsoventral explica la distribución segmentaria de los NMCG. La tercera se origina en el mesodermo, y explicaría la distribución no segmentaria.

Kinsler y Larue también proponen los 13 posibles patrones o campos de distribución no segmentaria de las alteraciones pigmentarias, derivado cada uno de un solo precursor melanocítico (7 en cabeza y tronco y 3 x 2 en extremidades; ver tablas 1 y 2).

Happle propone que el fenómeno Bork-Baykal ocurre porque los tejidos del complejo areola-pezones y del ombligo son un hábitat menos favorable para el desarrollo de los nevomelanocitos del NMCG que llegan a la piel durante la embriogénesis (Happle and Salhi, 2016). Kinsler y Larue creen que en los patrones no segmentarios, las

estructuras ectodérmicas que se desarrollan in situ después de que los melanocitos derivados de la cresta neural hayan llegado a la epidermis (como el ombligo, las fisuras palpebrales o el vermellón), suelen estar respetadas porque la mutación se encuentra en los melanocitos derivados del mesodermo, localizados inicialmente en la dermis. También destacan que no se han descrito melanomas sobre NMCG en estas localizaciones.

No hay casos publicados de NMCG en gemelos idénticos, y hasta la fecha sólo se han descrito 6 casos de 2 pacientes en una misma familia (desde hermanos hasta primos segundos); por otro lado, inicialmente se describió un mayor recuento de NM pequeños en familiares de pacientes con NMCG (Russell and Reyes, 1959). La **herencia paradominante** mono o poligénica con pérdida alélica explicaría estos casos familiares y la discordancia en gemelos homocigóticos (Cantu *et al.*, 1973; Amir J, Metzker A and Nitzan M, 1982; Morganroth, Taylor and Izenberg, 1991): el NMCG aparecería cuando en los pacientes con las mutaciones/polimorfismos heredados (probablemente uno o varios genes implicados en el desarrollo de la cresta neural) se produce la mutación somática (de Wijn *et al.*, 2010). Happle también apoya esta teoría en la que existe una predisposición poligénica; la mutación postzigótica en un estadio temprano de la embriogénesis daría lugar al NMCG y mutaciones más tardías durante la embriogénesis o el periodo postnatal darían lugar a los nevus satélite, que él prefiere llamar nevus de fondo (“*background nevi*”) diseminados (Happle, 2010); propone llamar a este mosaicismo “manifestación parcheada superpuesta”. Esto explicaría que los afectados por NMCG presenten con frecuencia nevus melanocíticos pequeños distribuidos por todo el tegumento al nacimiento y que aparezcan nuevos a lo largo de la vida, la tendencia de los familiares a tener mayor número de NM pequeños, la discordancia entre gemelos homocigotos y por qué excepcionalmente los NMCG afectan a varios miembros de la familia.

Un estudio encontró una alta heredabilidad en el recuento total de nevus melanocíticos (NM) sobre todo en áreas fotoexpuestas, en el cambio de este conteo con los años y en los patrones dermatoscópicos, lo que sugiere que hay genes implicados en la nevocénesis y en la evolución de los nevus (S. Lee *et al.*, 2016).

Las variantes del gen MC1R con pérdida de función (el gen que codifica al receptor de la melanocortina 1 tiene muchos polimorfismos, entre ellos los que implican una pérdida de función), llamadas variantes “R”, se asocian fuertemente con pelo rojo, pecas y con un mayor riesgo de melanoma. Parece que los polimorfismos en MC1R

también influyen en los rasgos dermatoscópicos y clínicos de los NM tanto congénitos como adquiridos: las familias con variantes no salvajes (entre ellas las “R”) presentan NM de mayor tamaño y en mayor número, y un mayor peso al nacer. También se ha visto que en las familias con varios casos de NMC, las variantes no salvajes son más frecuentes que en la población general (Kinsler, Abu-Amero, *et al.*, 2012; Vallone *et al.*, 2018). Un estudio que se está llevando a cabo en el hospital Clínic de Barcelona pendiente de publicación, niega la asociación entre variantes “R” y la variante p.V92M del gen MC1R y el mayor tamaño de los NMC (II Jornada Multidisciplinar Nevus Congénito Gigante, 2019).

En algunos NMCG hay hipoplasia en el tejido celular subcutáneo y en el músculo subyacentes, sobre todo a nivel de extremidades (Skidmore, Ivker and Resnick, 1995; Itin and Lautenschlager, 1998). Esto sugiere un efecto metabólico u hormonal local que afecte al desarrollo de los tejidos adyacentes, o bien que dichos tejidos también estén afectados por la mutación (Waelchli, Williams, *et al.*, 2015).

Kinsler y colaboradores piensan que el hecho de tener un NMC de cualquier tamaño forma parte de un síndrome que se suele acompañar de alteraciones faciales (en su estudio 74% de los pacientes con NMC presentaban al menos 3 de las siguientes alteraciones faciales: frente amplia o prominente, hipertelorismo, cara redonda, mejillas llenas, zona periorbitaria prominente, punta nasal ancha, nariz corta/pequeña, variantes de cejas, labio inferior evertido, filtrum largo) (Kinsler *et al.*, 2012).

1.5. COMPLICACIONES

1.5.1. Melanosis neurocutánea (MNC)

La MNC es la asociación entre NMC y proliferación de nevomelanocitos en el sistema nervioso central (SNC) (Price and Schaffer, 2010). Esta proliferación puede localizarse en el parénquima (lo más frecuente) y/o en las leptomeninges, y puede ser nodular o difusa (Frieden, Williams and Barkovich, 1994).

Se ha visto que los NMC también pueden asociar alteraciones no melanocíticas en el SNC (tumores benignos, malformaciones, hidrocefalia sin neuromelanosis...) y presentar rasgos faciales característicos. Por ello, Kinsler y cols. (2012) propusieron el término **síndrome de NMC**, que se caracteriza por la asociación de (figura 3):

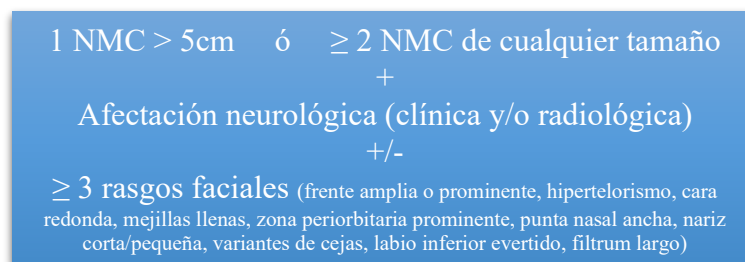


Figura 3. Síndrome de NMC.

Todas estas características estarían producidas por la misma mutación.

La MNC es la complicación más frecuente del NMCG: aproximadamente el 25% presentan alteraciones en la RMN, pero sólo la mitad tendrán sintomatología (Bittencourt *et al.*, 2000a; Foster *et al.*, 2001; Agero *et al.*, 2005; Hale *et al.*, 2005; Arneja and Gosain, 2009; Wramp *et al.*, 2017). Las manifestaciones neurológicas dependerán de la localización y la extensión de estas alteraciones (hipertensión craneal, retraso en el neurodesarrollo, convulsiones, focalidad...), y la gran mayoría debutarán en los dos primeros años de vida; el resto lo harán durante la segunda o tercera década (Kadonaga and Frieden, 1991; DeDavid *et al.*, 1996; Foster *et al.*, 2001).

La melanocitosis intraparenquimatosa, en caso de ser sintomática, suele producir convulsiones o retraso en el neurodesarrollo, pero rara vez da lugar a melanoma y tiene buen pronóstico (Waelchli, Aylett, *et al.*, 2015). El resto de lesiones (melanocitosis leptomeníngea, lesiones no melánicas...) cuando comienzan a ser sintomáticas, la clínica empeora rápidamente ensombreciendo el pronóstico, ya que generalmente lleva a la muerte en los 2 o 3 años siguientes (Kadonaga and Frieden, 1991; DeDavid *et al.*, 1996); sólo el 8% sobrevive (Shah, 2010). La localización que conlleva peor pronóstico es la melanocitosis leptomeníngea difusa (Ramaswamy *et al.*, 2012; Waelchli, Aylett, *et al.*, 2015).

El riesgo de MNC es mayor cuando:

- Mayor es el PAS del NMCG (DeDavid *et al.*, 1996; Hale *et al.*, 2005)
- Localización axial: posterior (Agero *et al.*, 2005; Lovett *et al.*, 2009) o en parte anterior del tronco (Bekiesinska-Figatowska *et al.*, 2014)
- Mayor es el recuento de nevus satélite (DeDavid *et al.*, 1996; Agero *et al.*, 2005; Hale *et al.*, 2005; Lovett *et al.*, 2009; Sibbald *et al.*, 2015). De hecho, recientemente se ha descrito que el riesgo de MNC es alto cuando un niño presenta

2 o más NMC, independientemente del tamaño y localización (síndrome del NMC) (Kinsler *et al.*, 2017).

- Sexo masculino (Kinsler *et al.*, 2008).

El riesgo de MNC es independiente de la mutación (NRAS, BRAF, ambas o ninguna) que presente el NMCG (Polubothu *et al.*, 2020).

La RMN con contraste intravenoso es la prueba de elección para detectar la afectación del SNC, sobre todo en los primeros 6 meses de vida (cuando todavía no se ha completado la mielinización, lo que permite una mejor visualización de la señal de la melanina en T1, secuencia en la que se ve hiperintensa). Con la edad, en las RMN sucesivas se suele observar una desaparición gradual de los depósitos de melanina, lo que la mayoría de los autores atribuyen a una peor visualización de esta sustancia (Scattolin *et al.*, 2011; Ramaswamy *et al.*, 2012) y unos pocos a que realmente hay una desaparición progresiva de dichos depósitos (Ruiz-Maldonado *et al.*, 1997; Kinsler, Paine, *et al.*, 2012; Bekiesińska-Figatowska *et al.*, 2016). En ocasiones persiste la melanina pero desaparecen los nidos de nevomelanocitos (Kinsler, Paine, *et al.*, 2012).

Pero la visualización de lesiones en la RMN no ayuda a predecir si las lesiones serán sintomáticas o no, y en caso de visualizarse y ser asintomáticas, no está indicado ningún tratamiento. Además, una RMN normal no descarta la afectación neurológica (Kinsler *et al.*, 2008). Por dichas razones se ha planteado si es ético realizar esta prueba (Foster *et al.*, 2001; Livingstone *et al.*, 2009). En cualquier caso, aunque en la prueba se observe afectación del SNC, no está indicado repetirla a no ser que el niño comience a presentar síntomas. Aún así, Waelchi y cols. sí que proponen realizar RMN periódica en los niños con afectación leptomeníngea, basándose en que estos casos tienen peor pronóstico (Waelchli, Aylett, *et al.*, 2015).

De cualquier manera, todos los pacientes con NMCG deberían tener un seguimiento anual por su pediatra para valorar el perímetro cefálico y el neurodesarrollo, sobre todo si tienen lesiones en el SNC. Y ante cualquier alteración, ahora sí está indicada la realización de una RMN con contraste (Waelchli, Aylett, *et al.*, 2015).

En la cohorte de NMC seguida por Kinsler y cols., la afectación del SNC en una RMN realizada en los primeros 6 meses de vida supone el principal factor de riesgo para el desarrollo de melanoma en la infancia (lo desarrollan el 12%). Por ello recomiendan la realización de una RMN con contraste en el primer año de vida (idealmente en los primeros 6 meses) a todos los niños que presenten un NMC mayor de 5 cm o varios NMC de cualquier tamaño (Kinsler *et al.*, 2017).

1.5.2. Nódulos proliferativos (NP) y otras proliferaciones o tumores cutáneos no melanoma

Los NP (aparecen en 19% de los NMCG) (Ruiz-Maldonado *et al.*, 1992; Alikhan, Ibrahimi and Eisen, 2012) son lesiones redondeadas u ovaladas, bien definidas, normalmente de superficie lisa y en ocasiones brillante, que crecen sobre el NMCG. Pueden tener cualquier color, pero normalmente están menos pigmentados que el nevus circundante. Suelen medir 5-20 mm pero pueden llegar a medir varios centímetros. Tienen consistencia blanda o firme, pero nunca pétrea. Pueden localizarse a nivel dérmico o subcutáneo. Se trata de tumores benignos que normalmente crecen las primeras semanas tras su aparición y luego se estabilizan. En ocasiones crecen rápidamente y/o se ulceran, por lo que se confunden con un melanoma (Marghoob, Borrego and Halpern, 2007; Van Houten, Van Dijk and Schuttelaar, 2010). Pueden estar presentes desde el nacimiento.

Para el diagnóstico diferencial con el melanoma, ver apartado 1.6.5.

Otras proliferaciones benignas frecuentes son las proliferaciones plexiformes (en 6 % de los NMCG) (Ruiz-Maldonado *et al.*, 1992; Alikhan, Ibrahimi and Eisen, 2012), que suelen ser ovaladas o fusiformes y del mismo color que el nevus o más claros. Pueden medir varios centímetros (en ocasiones > 20 cm) y tienen consistencia blanda. Es raro que estén presentes en el nacimiento; normalmente aparecen en la infancia y crecen a lo largo de años. Se localizan preferentemente en flancos y nalgas.

Se han publicado casos de otros tumores o hamartomas sobre NMCG: nevus mucosos (en 31% de los casos) (Ruiz-Maldonado *et al.*, 1992), lipomas (Bhagwat *et al.*, 2009), schwannomas benignos y malignos (Roth *et al.*, 1993; Bae *et al.*, 2007), rabdomiosarcomas (Ilyas *et al.*, 2004; Christman *et al.*, 2014; Baltres *et al.*, 2019), tumores malignos de vaina nerviosa periférica (Ambros T, Furian R, 2011), hamartomas de músculo liso (Ambros T, Furian R, 2011) y hamartomas neurocrísticos (Garrido *et al.*, 2018).

1.5.3. Melanoma

La incidencia de melanoma a lo largo de la vida en pacientes con NMCG es del 2-3% (Watt, Kotsis and Chung, 2004; Kregel, Hauschild and Schäfer, 2006; Vourc'H-Jourdain, Martin and Barbarot, 2013; Kinsler *et al.*, 2017; Wramp *et al.*, 2017). Un 22% de los casos de melanoma en edad pediátrica aparecen en pacientes con NMCG (Hawryluk *et al.*, 2020). Parece que hay 2 picos de incidencia (Marghoob, 2002):

- la mayoría ocurren antes de llegar a la edad adulta, sobre los 5 años y medio (edad media al diagnóstico en menores de 18 años) (Neuhold *et al.*, 2015), mediana 3 años, a veces incluso son congénitos (Bahrami and Barnhill, 2018; Hawryluk *et al.*, 2020)
- el segundo pico de incidencia es alrededor de los 52 años (edad media al diagnóstico en mayores de 18 años) (Turkeltaub *et al.*, 2016).

A nivel global, la edad media al diagnóstico es de 12,6 años (Krengel, Hauschild and Schäfer, 2006; Vourc'H-Jourdain, Martin and Barbarot, 2013).

Los melanomas asociados a NMCG que aparecen en la edad pediátrica y en la edad adulta, difieren en cuanto a la localización y al pronóstico, como veremos más adelante.

El riesgo de melanoma es mayor cuando:

- Mayor es el PAS (Vourc'H-Jourdain, Martin and Barbarot, 2013). Cuando PAS > 40 cm y hay nevus satélite el riesgo de melanoma es del 10-15% (Kinsler *et al.*, 2008), si PAS > 60 cm el riesgo de melanoma es del 14 % (Kinsler, Birley and Atherton, 2009)
- Localización en el tronco (Vourc'H-Jourdain, Martin and Barbarot, 2013)
- Mayor número de nevus satélite (Foster *et al.*, 2001; Vourc'H-Jourdain, Martin and Barbarot, 2013)
- Afectación del SNC en una RMN en los primeros meses de vida: es el principal factor de riesgo, apareciendo melanoma en el 12% de estos pacientes durante la edad pediátrica (Kinsler *et al.*, 2017). La adquisición de mutaciones somáticas en NRAS en melanocitos del SNC durante la embriogénesis es un factor de riesgo para el desarrollo de melanoma primario del SNC en niños (Pedersen *et al.*, 2013).

Los melanomas asociados a NMCG presentan la misma mutación que el nevus (en su mayoría, NRAS); la exposición solar no tiene un papel primordial en su génesis. Parece que el genotipo del NMCG no influye en el riesgo de aparición de melanoma (Polubothu *et al.*, 2020).

Para que se produzca el melanoma, tanto cutáneo como en SNC, es necesario que haya mutaciones adicionales, como pérdida del alelo normal de NRAS (pérdida de heterozigosidad) o amplificación del NRAS mutante (Salgado *et al.*, 2015). No se han descrito mutaciones del BRAF en melanoma asociado a NMCG (sí en melanomas asociados a NMC de menor tamaño; en estos casos incluso se han descrito mutaciones concurrentes BRAF/NRAS que son mutuamente excluyentes a nivel celular (Shitara *et*

al., 2015)). En los melanomas suele haber ganancias o pérdidas de cromosomas enteros o de parte de ellos.

El melanoma puede aparecer no sólo en el nevus principal, sino también en los nevus satélite (Bett, 2006), en otras zonas de la piel, en el SNC o muy raramente en otros órganos. Recientemente se ha demostrado que los melanocitos leptomenígeos son más susceptibles a la transformación maligna por NRAS oncogénico que los melanocitos cutáneos (Pedersen *et al.*, 2013; Pawlikowski *et al.*, 2015).

A nivel global, la mayoría de los melanomas primarios asociados NMCG son cutáneos: 82% cutáneos vs 18% viscerales (Vourc'H-Jourdain, Martin and Barbarot, 2013). No tenemos datos de adultos (los estudios limitados a adultos sólo hablan de melanoma cutáneo), pero parece que en niños aumenta significativamente la proporción de melanomas localizados en SNC: 63% cutáneos vs 37% en SNC (Neuhold *et al.*, 2015), $\leq 50\%$ cutáneos vs $\geq 50\%$ en SNC (Kinsler *et al.*, 2017), aunque en un estudio reciente sólo 1/6 de los casos fueron en SNC (Hawryluk *et al.*, 2020).

Cuando el melanoma se presenta sobre el NMCG, suele originarse en la zona profunda del nevus (dermis profunda o hipodermis), o incluso en zonas donde el nevus había sido resecado, retrasándose el diagnóstico, por lo que suelen presentar mayor Breslow (Machan *et al.*, 2015; Neuhold *et al.*, 2015) que los melanomas no asociados a NMCG. A diferencia de los NP, los melanomas que crecen sobre un NMCG lo hacen rápidamente, se ulceran con más frecuencia y a veces tienen consistencia pétreo.

Los melanomas sobre NMCG diagnosticados en adultos presentan peores factores pronóstico (mayor Breslow, mayor afectación ganglionar, mayor frecuencia de metástasis a distancia) comparado con los melanomas de extensión superficial (MES) diagnosticados también en adultos. A pesar de ello, no existen diferencias estadísticamente significativas entre melanoma asociado a NMCG y MES en cuanto a la supervivencia global (SVG) en general ni estratificada por Breslow o por estadio (Turkeltaub *et al.*, 2016).

Sin embargo, los melanomas sobre NMCG diagnosticados en niños tienen menor SVG que los diagnosticados *de novo* en este grupo de edad (Trozak, Rowland and Hu, 1975). También presentan un mayor Breslow al diagnóstico.

Cuando el melanoma aparece en el SNC, normalmente se localiza en leptomeninges (Kinsler *et al.*, 2017), suele ser circunferencial y difuso, y suele debutar con focalidad neurológica o con síntomas derivados de la hipertensión craneal al bloquear la circulación del líquido cefalorraquídeo (cefalea, alteraciones visuales, tinnitus pulsátil,

náuseas y vómitos). El 53,9% de los pacientes en edad pediátrica que desarrollaron un melanoma en SNC asociado a NMC, presentaban múltiples NMC medianos.

Los melanomas en SNC son muy agresivos, independientemente de su localización, presentando una mortalidad del 100% (Kinsler *et al.*, 2017).

Cuando un paciente con NMCG comienza con clínica neurológica y/o esta clínica neurológica progresa rápidamente, debemos sospechar melanoma en SNC (Kinsler, Polubothu, *et al.*, 2017).

1.5.4. Alteraciones endocrinas

Los niños con NMC ganan IMC a un ritmo mayor que los niños de la población general, lo que es debido a una mayor adiposidad. Como posibles causas se han propuesto trastornos alimenticios asociados a las alteraciones psicosociales de estos niños (depresión, ansiedad...) o alteraciones metabólicas asociadas a la alteración de la vía MAPK (como resistencia a la insulina), aunque todavía no han sido evidenciados (Waelchli, Williams, *et al.*, 2015).

Se han descrito casos de telarquia prematura (3% de las niñas) y de testículos no descendidos (6% de los niños) con NMC, pero la pubertad se desarrolla normalmente (Waelchli, Williams, *et al.*, 2015).

En la zona del nevus puede haber hipoplasia del tejido graso y muscular subyacente, lo que sugiere afectación por la mutación de estos tejidos o acción hormonal o metabólica local.

1.6. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

1.6.1. Dermatoscopia y microscopía confocal

En los NMCG los patrones dermatoscópicos más frecuentes son retículo-globular y en empedrado, seguidos por globular y reticular. Los rasgos dermatoscópicos más característicos de los NMCG son glóbulos y retículo atípicos (100%) (con retículo atípico nos referimos a retículo engrosado), asimetría (85%) e hipertricosis (58%); también son frecuentes la hipopigmentación perifolicular, las manchas de pigmento, los glóbulos en diana y el retículo en diana (Ingordo *et al.*, 2006; Pelin Cengiz *et al.*, 2017; Stefanaki *et al.*, 2018). Con respecto a la asimetría, Haliasos y cols. refieren que los NMCG, en contraste con los pequeños y medianos, son frecuentemente heterogéneos, con múltiples

islas de color (aunque cada isla es bastante homogénea) y topografía irregular (Haliasos *et al.*, 2013).

Cuando se desarrolla un melanoma sobre el NMCG, como suele hacerlo bajo la unión dermoepidérmica, es difícil de identificar con dermatoscopia (Haliasos *et al.*, 2013).

En microscopía confocal, los nevomelanocitos se ven como células monomorfas redondas u ovaladas y brillantes, con núcleo central; raramente presentan dendritas cortas y finas. Generalmente son más grandes que los queratinocitos y su citoplasma es más brillante. Los queratinocitos de la epidermis conservan el patrón en panal de abejas; su núcleo se ve como un óvalo oscuro rodeado por un halo brillante y granular y los bordes se observan fácilmente. Las papilas dérmicas se distribuyen uniformemente y están circunscritas por un anillo de células refráctiles que se corresponden con melanocitos y queratinocitos ricos en melanina. Se observan claramente los nidos uniformes de melanocitos, tanto en la dermis como en la epidermis. Se pueden visualizar melanófagos en la dermis como células grandes muy brillantes con bordes mal definidos y citoplasma granular grueso (Langley *et al.*, 2001; Gerger *et al.*, 2009).

El problema de la microscopía confocal es que sólo visualiza epidermis, unión dermoepidérmica y dermis superficial, por lo que no permite estudiar la parte más profunda de los NMCG.

1.6.2. Técnicas de imagen (ecografía y RMN)

Con ecografía de alta resolución utilizando sondas de alta frecuencia, los NMC se observan como lesiones hipoecoicas, homogéneas y bien delimitadas (Mandava, Ravuri and Konathan, 2013). La ecografía, además de permitirnos valorar la profundidad del nevus, nos permite ver si hay hipo o hiperplasia de los tejidos subyacentes y valorar los nódulos que aparecen (se identifican bien los quistes y los lipomas).

La RMN es la técnica de elección para detectar afectación del SNC, tanto depósitos de melanina como malformaciones y tumores. Sus indicaciones son controvertidas:

- Según Kinsler, se debería realizar antes de los 6 meses en todos los niños con posible síndrome de NMC, y por tanto en todos los NMCG (Kinsler *et al.*, 2017)
- Otros autores proponen su realización sólo cuando tenga FR para MNC o cuando presente sintomatología neurológica

1.6.3. Bioquímica

En un estudio se observó que los pacientes con NMCG tienen una concentración mayor de catecolaminas en orina de 24 h. Concretamente, la concentración de dopamina es mayor sobre todo cuando hay MNC (Sawicka *et al.*, 2015).

Los niveles séricos de la proteína S100 están elevados en los pacientes con NMCG (Tomás-Velázquez *et al.*, 2020).

1.6.4. Histología

Mark y cols. propusieron los criterios histológicos del NMC: presencia de células névicas en los dos tercios inferiores de la dermis y en ocasiones en tejido celular subcutáneo, distribución de las células névicas aisladas o en hilera entre los haces de colágeno y alrededor de las estructuras anexiales, paredes vasculares y nervios de la dermis (Mark *et al.*, 1973).

Posteriormente Magaña propuso la clasificación de los NMC en 2 formas clínico-patológicas. Los NMCG estarían incluidos en el llamado tipo II o “NMC profundo”, caracterizado clínicamente por múltiples lesiones pequeñas o bien una lesión grande con/sin lesiones satélite. A nivel histológico muestra melanocitos aislados, formando cordones, hileras, nidos y sábanas, no sólo entre los haces de colágeno y alrededor de las estructuras anexiales de la dermis, sino también en el tejido celular subcutáneo, músculo y estructuras más profundas, y en ocasiones en el SNC dando lugar a melanocitosis leptomeníngea. El riesgo de desarrollar melanoma es mayor en los tipo II y cuando aparece, suele localizarse en la dermis, dentro de la masa de melanocitos (Magaña and Magaña, 2007; Magaña *et al.*, 2015).

En los pacientes con NMCG muchas veces se observan depósitos de células névicas en los ganglios linfáticos. Estas células suelen ser similares a las del NMCG, agrupadas en pequeños nidos o en sábana, localizadas tanto en la cápsula como en el parénquima. Los melanocitos nodales se tiñen con melanA y S100, pero presentan mínima o nula expresión de HMB-45 (Bowen *et al.*, 2015)..

Los NP se observan como una lesión nodular compuesta por una mezcla de nevomelanocitos de mayor tamaño que los del NMC, de morfología fusiforme, epitelioides y/o nevoide, con un borde bien delimitado que comprime las estructuras circundantes. En contraste con el melanoma, no se suelen observar atipia citológica, necrosis ni aumento de la actividad mitótica. Los NP atípicos presentan una clara demarcación del NMC circundante, crecimiento expansivo, consunción de la epidermis, extensión pagetoide de

los melanocitos epidérmicos, pleomorfismo variable y/o presencia de mitosis (Phadke *et al.*, 2011).

En la MNC se observan nidos de nevomelanocitos de morfología similar a los del NMCG. En ocasiones hay depósitos de pigmento en las células de la glía y las neuronas sin objetivarse nevomelanocitos (Kinsler, Paine, *et al.*, 2012).

La histología no siempre es suficiente para diferenciar afectación leptomenígea benigna y maligna, ya que en ocasiones, a pesar de presentar un curso clínico fatal, no se observan signos histológicos de malignidad ni invasión del parénquima subyacente. Kinsler y cols. proponen que en estos casos, además de la RMN y el genotipado de NRAS y BRAF, se realice la cuantificación del número total de cromosomas (Kinsler, Polubothu, *et al.*, 2017).

1.6.5. Biología molecular (genotipado)

El genotipado no debería formar parte del estudio inicial de los pacientes con NMCG, ya que parece que no se asocia a la aparición de las principales complicaciones (afectación neurológica y melanoma), y por tanto no influye de forma decisiva en la evolución del NMCG (Polubothu *et al.*, 2020).

Sin embargo, si se sospecha melanoma, sí que está indicado, principalmente para ayudar a enfocar el tratamiento.

1.6.6. Diagnóstico diferencial entre NP y melanoma

El diagnóstico diferencial entre NP y melanoma a nivel histológico basándonos sólo en la morfología en ocasiones es difícil, ya que en el NP se pueden observar rasgos atípicos como sábanas de melanocitos grandes con morfología epitelioides, crecimiento lentiginoso prominente, necrosis, atipia nuclear, alto índice mitótico e incluso mitosis atípicas (Leech *et al.*, 2004; Phadke *et al.*, 2011; Ye *et al.*, 2015)

Ni la inmunohistoquímica (utilizando como marcadores ki67, PPH3, c-kit, HMB45 y p16) ni la hibridación *in situ* (FISH) han demostrado ser útiles para diferenciar los NP de los melanomas que crecen sobre un NMCG (Phadke *et al.*, 2011; Vergier *et al.*, 2016)

La hibridación genómica comparada (HGC) es la técnica que mejor nos permite diferenciar los NP, en los que se observa ganancia o pérdida de cromosomas completos, de los melanomas, en los que se produce ganancia o pérdida de fragmentos de

cromosomas (Bastian *et al.*, 2002; Bauer and Bastian, 2006; Nguyen *et al.*, 2013). Aunque se ha descrito un caso de melanoma asociado a NMCG con ganancia de cromosomas completos (Machan *et al.*, 2015).

La imagen de espectrofotometría de masas (MSI), que determina diferencias en la expresión de proteínas, parece que también puede ser útil en la diferenciación de los NP y los melanomas. En el estudio realizado por Busam y cols. se observó una disminución significativa en la expresión de H3K27me3 (un inhibidor de la transcripción) en la mayoría de los melanomas sobre NMCG estudiados (4/5), pero en ninguno de los NP (0/20) (Busam *et al.*, 2017); esta disminución de la expresión de H3K27me3 tampoco suele ocurrir en los melanomas no asociados a NMCG. En otro estudio realizado por Pavlova y cols., basándose en que la hipometilación del ADN es una alteración epigenética frecuente en el melanoma (Besaratnia and Tommasi, 2014), demostraron que la expresión de 5 hidroximetilcitosina se conserva en los NP y se pierde casi completamente en los melanomas asociados a NMC (Pavlova, Fraitag and Hohl, 2016). Este grupo ha realizado un algoritmo para diferenciar entre NM y melanoma según su expresión proteica (Machan *et al.*, 2015). Estos datos sugieren que eventos epigenéticos pueden jugar un papel en la patogenia del melanoma asociado a NMCG. Por tanto, la detección de diferencias proteómicas mediante MSI puede utilizarse como herramienta para ayudarnos a hacer el diagnóstico diferencial entre melanoma y NP.

1.7. TRATAMIENTO

1.7.1. Tratamiento del NMCG

La necesidad de tratar un NMCG cuando no ha desarrollado complicaciones es controvertida. Cuando se decide tratar, se hace por una de estas razones:

- Disminuir el riesgo de melanoma (Ibrahimi, Alikhan and Eisen, 2012) (aunque en la revisión más reciente se observó que la tercera parte de los melanomas asociados a NMCG aparecieron en zonas previamente tratadas, la mayoría con cirugía (Vourc'H-Jourdain, Martin and Barbarot, 2013)).
- Estética (Ibrahimi, Alikhan and Eisen, 2012).
- Molestias físicas (funcional) (Cousin-Verhoest *et al.*, 2012).

Tabla 3. Opciones de tratamiento en los NMCG.

Opción terapéutica	A favor (nivel de evidencia)	En contra (nivel de evidencia)
Observación	Mayoría se aclaran con el tiempo (IIB); no riesgo de complicaciones terapéuticas (IV)	No modifica riesgo de melanoma (IV); no modifica alteración psicológica (IV)
Extirpación quirúrgica	Tratamiento que más tejido de nevus retira (IV); puede reducir el riesgo de melanoma (III); puede mejorar apariencia estética (IV)	Posible repigmentación o nuevos nevus satélite (IIB); puede empeorar apariencia estética (IIB), a veces con cicatrices desfigurantes (IV) y contracturas articulares (IV); puede enmascarar melanoma, sobre todo si injertos (IV); difícil extirpación de todo el NMCG (IV); necesidad de varias cirugías (IV)
Curetaje	Puede reducir el riesgo de melanoma (IV); menos efectos secundarios y cicatrices menos marcadas que con cirugía (III); mejora aspecto estético (III)	No quita tantas células de NMCG como la cirugía (IV); repigmentación; cicatriz, a veces desfigurante (III); mayor dificultad para detectar melanoma (IV)
Láser		
-Ablativo	Elimina tejido (IV); puede reducir el riesgo de melanoma (IV); menos efectos secundarios y cicatrices que con cirugía (IV); mejora apariencia estética (III); puede combinarse con láseres específicos de pigmento (IV)	No quita tantas células de NMCG como la cirugía (IV); cicatriz, a veces desfigurante (III); mayor dificultad para detectar melanoma (IV)
-Dirigido contra el pigmento	Dirigido específicamente contra melanocitos y melanosomas (IIA); puede reducir el riesgo de melanoma (IV); menos efectos secundarios y cicatrices que con cirugía (IV); mejora apariencia estética (III)	No quita tantas células de NMCG como la cirugía (IV); cicatriz, a veces desfigurante (III); mayor dificultad para detectar melanoma (IV)
Terapias dirigidas	Todas inhiben la proliferación de células névicas	Sólo casos aislados, con mejoría de los síntomas, pero sin eliminación completa de las lesiones
-Inhibidores de MEK		
-Inhibidores de PI3K y mTOR		
-Inhibidores de IGF-1R		

*Modificado a partir de (Ibrahimi, Alikhan and Eisen, 2012).

Existe mucha heterogeneidad en las medidas que se utilizan para estudiar los resultados del tratamiento del NMCG, lo que dificulta la comparación de los distintos tratamientos y en consecuencia, establecer un protocolo de manejo (Fledderus *et al.*, 2020). Por ello, se está desarrollando un *core outcome set* (COS) (consistente en el mínimo conjunto de resultados a recoger recomendado para poder realizar el seguimiento y evaluar el tratamiento de una patología) específico para los NMC, en el conocido como proyecto OCONEM (Oei *et al.*, 2020).

1.7.1.1. Observación

No es necesario tratar los NMCG a no ser que estos presenten complicaciones, ya sean físicas o psicológicas.

Debemos tener en cuenta que las intervenciones terapéuticas también tienen un impacto en la salud física y psicológica. Además, la mayoría de los NMCG se aclaran con los años. Por ello, la observación es una opción perfectamente válida.

1.7.1.2. Cirugía

En la actualidad, es el tratamiento *gold-standard*.

Todavía existe controversia sobre si la extirpación quirúrgica del NMCG disminuye el riesgo de melanoma. En teoría, al disminuir la carga tumoral, disminuye el riesgo de transformación maligna; pero no eliminaría por completo el riesgo, ya que el melanoma se puede desarrollar fuera del nevus (Vourc'H-Jourdain, Martin and Barbarot, 2013).

La extirpación también se puede realizar con fines estéticos. Si el objetivo es conseguir el mejor resultado estético, no siempre sería necesaria la extirpación completa del NMCG (Arad and Zuker, 2014).

Dado que tanto el propio NMCG como la cicatriz postquirúrgica son desfigurantes, se deberían tener en cuenta el resultado esperable de la cirugía, su afectación psicosocial y su impacto en la calidad de vida a la hora de decidir si realizar la cirugía y en qué momento (Arad and Zuker, 2014; Su *et al.*, 2015). En los pacientes con MNC con síntomas significativos no debe realizarse tratamiento quirúrgico hasta que el pronóstico sea claro.

La edad a la que se debe realizar el tratamiento quirúrgico también es controvertida. Mientras algunos autores refieren que se debería esperar a que el paciente pueda decidir sobre su tratamiento, la mayoría piensan que es mejor realizarlo en los primeros años de vida porque:

- Disminuye el riesgo de malignización.
- Se consiguen mejores resultados cosméticos con menor morbilidad, ya que en la infancia la piel es más elástica (Feins, Rubin and Borger, 1982) y la hipodermis tiene mayor grosor (Fujiwara M, Nakamura Y, 2008), aunque estos estudios no comparan con una población control de niños que se hayan operado a edades más avanzadas.
- Disminuye la morbilidad psicológica.
- En muchos casos mejora la calidad de vida (Su *et al.*, 2015) al tener menor impacto psicológico la cirugía a temprana edad (Zaal and Van Der Horst, 2009; Gonzalez Ruiz and López Gutiérrez, 2017) y eliminar los síntomas asociados al NMCG.

Dado el gran tamaño de los NMCG, normalmente se requieren varias intervenciones quirúrgicas. Las opciones de tratamiento quirúrgico que se utilizan en la práctica clínica habitual son:

- a) Extirpación parcial y cierre directo (extirpación simple seriada).

- b) Extirpación parcial y reconstrucción mediante colgajos de piel adyacente previamente expandida.
- c) Extirpación parcial y reconstrucción mediante injerto de piel parcial (también llamado dermoepidérmico o laminar) previa colocación de dermis artificial (Integra®).
- d) Extirpación parcial y reconstrucción inmediata mediante injerto de piel total.

La elección de uno u otro tratamiento quirúrgico dependerá de:

- Localización del NMCG
- Extensión del NMCG
- Edad del paciente

Las técnicas quirúrgicas de elección según la localización del NMCG son:

- Cuero cabelludo: expansores (Antonyshyn *et al.*, 1988; Gur and Zuker, 2000; Gosain *et al.*, 2001; Zaal and Van Der Horst, 2009; Kim, Lee and Park, 2020), López Gutiérrez refiere que múltiples en cada cirugía, u observación hasta los 2 años de edad y expansores si no mejora (Arad and Zuker, 2014).

- Frente y raíz nasal: expansores (Gur and Zuker, 2000; Bauer, BS; Few, JW; Chavez, CD; Galiano, 2001; Gosain *et al.*, 2001; Bauer, Margulis and Adler, 2009; Zaal and Van Der Horst, 2009) o injerto (Arad and Zuker, 2014)

- Mejilla y región temporal: expansores (Gur and Zuker, 2000; Bauer, Margulis and Adler, 2009; Gonzalez Ruiz and López Gutiérrez, 2017), López Gutiérrez refiere que múltiples en cada cirugía, o extirpación seriada (Bauer, Margulis and Adler, 2009).

- Ceja: no extirpación (Arad and Zuker, 2014)

- Párpados: injerto de piel total (Gur and Zuker, 2000; Gosain *et al.*, 2001; Bauer, Margulis and Adler, 2009)

- Pabellones auriculares: injerto de piel total (Gosain *et al.*, 2001) y expansores en la piel afectada de alrededor (Dong *et al.*, 2020).

- Nariz: colgajo glabelar o injerto en dorso y vertientes nasales e injerto de piel total en resto de nariz (Arad and Zuker, 2014), injerto de piel total en toda la nariz (Gur and Zuker, 2000)

- Labios: colgajo con Z-plastia para evitar cicatriz perpendicular al bermellón (Gur and Zuker, 2000)

- Cuello: expansores (Gosain *et al.*, 2001; Arad and Zuker, 2014; Gonzalez Ruiz and López Gutiérrez, 2017)

- Tronco: expansores (Gosain *et al.*, 2001; Arad and Zuker, 2014; Gonzalez Ruiz and López Gutiérrez, 2017; Kim, Lee and Park, 2020) o si es muy extenso Integra® + injerto laminar (Tønseth *et al.*, 2015)

- Extremidades:

- En parte proximal: expansores (Gosain *et al.*, 2001; Corcoran and Bauer, 2005a; Gonzalez Ruiz and López Gutiérrez, 2017)
- En codos y rodillas: extirpación simple seriada (Gosain *et al.*, 2001) o colgajo TRAM (*Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous*) previamente expandido (Corcoran and Bauer, 2005a)
- En antebrazos y piernas: extirpación simple seriada si no se puede hacer en un tiempo (Gosain *et al.*, 2001) o actitud conservadora (Arad and Zuker, 2014) o colgajo TRAM previamente expandido (Corcoran and Bauer, 2005a)
- En zonas con riesgo de pérdida de función como manos y articulaciones: actitud conservadora (Corcoran and Bauer, 2005b; Arad and Zuker, 2014) o injertos de piel total (Corcoran and Bauer, 2005a)

Hassanein y cols. defienden que en todos los casos es preferible la extirpación simple seriada a los colgajos o injertos, ya que quedan cicatrices lineales y de menor tamaño (Hassanein, Rogers and Greene, 2015).

Existe una técnica quirúrgica experimental que consiste en extirpar completamente el NMCG, destruir las células del tejido con alta presión hidrostática (200 Pa durante 10 minutos) y reimplantarlo, consiguiéndose la desaparición progresiva del pigmento melánico (Sakamoto *et al.*, 2017) a lo largo de meses-años.

Una técnica similar pero más rudimentaria consiste en extirpar el NMCG, retirar el tejido celular subcutáneo y reimplantar la epidermis y la dermis superficial como si fuera un injerto, consiguiéndose también la desaparición progresiva del pigmento melánico pero a más largo plazo (Gu *et al.*, 2018), unos 10-15 años.

1.7.1.3. Curetaje o dermabrasión

Esta técnica, descrita por Moss (Moss, 1987), consiste en curetear a través de un plano de clivaje natural que separa la dermis papilar de la dermis profunda (De Raeve and Roseeuw, 2002). Este plano de clivaje sólo está presente en las primeras semanas de vida, por lo que para obtener buenos resultados estéticos se debe hacer a una edad muy temprana (mejor en las primeras 2 semanas (De Raeve and Roseeuw, 2002)) con su

consecuente riesgo anestésico. La ventaja es que se realiza en un solo acto quirúrgico poco cruento (De Raeve *et al.*, 1996). La cicatriz puede tener un resultado estético desde bueno (similar a la piel sana) hasta muy malo (similar a una quemadura, a veces hipertróficas y/o con retracción) (De Raeve and Roseeuw, 2002; Arad and Zuker, 2014).

El curetaje no elimina todas las células névicas, por lo que existe riesgo de desarrollo de melanoma en la cicatriz (De Raeve and Roseeuw, 2002). El grupo de cirugía de NMC de países de habla alemana, *Netzwerk Nävus chirurgie*, advierte que el curetaje frecuentemente deja una cicatriz inestética o hipertrófica, que es común la repigmentación y que no disminuye el riesgo de melanoma (Ott *et al.*, 2019), datos que deben valorarse antes de optar por esta opción terapéutica. Un estudio reciente demuestra que el color final del NMC es independiente de si se ha realizado un tratamiento con curetaje (Polubothu and Kinsler, 2020).

1.7.1.4. Láser

El láser se utiliza sobre todo para aclarar y depilar los NMC.

Su principal indicación es en NMC localizados en zonas cosméticamente sensibles donde la cirugía es complicada (punta nasal, glabella, mejillas... y zonas con mucha tensión), en combinación con la extirpación parcial (Oh *et al.*, 2019).

Se han utilizado diferentes tipos de láser, que podemos clasificar en:

- Específicos de pigmento:
 - o Láseres de pigmento Q-switched (QS): Ruby, Nd:YAG, Alejandrita
 - o Láseres de pigmento modo normal (NM): Ruby, Nd:YAG, Alejandrita, PDL
- Ablativos (CO₂, Er:YAG): son los que mayor incidencia tienen de cicatriz y de complicaciones asociadas al tratamiento (sobre todo infección) (Eggen *et al.*, 2017).

En la mayoría de los estudios y en la práctica clínica diaria, se combinan láseres específicos de pigmento Q-switched con láseres ablativos (generalmente CO₂).

Todos los tipos de láser consiguen una buena respuesta en cuanto a aclaramiento a corto plazo (aclaramiento del nevus >50% en un seguimiento medio de 2,5 años); los mejores resultados se consiguen cuando se combinan láser de pigmento y láser ablativo (Eggen *et al.*, 2017).

Ningún láser consigue eliminar completamente las células névicas (Duke *et al.*, 1999; Chong *et al.*, 2005; Ostertag *et al.*, 2006), que persisten sobre todo en la dermis

profunda. Por ello se produce repigmentación en 10-82% de los casos tratados con combinación de láser de pigmento Q-switched y láser ablativo (Grevelink *et al.*, 1997; Imayama and Ueda, 1999; August, Ferguson and Madan, 2011; Al-Hadithy, Al-Nakib and Quaba, 2012; Lee *et al.*, 2017; Oh *et al.*, 2019); dicha tasa es mayor cuando se utilizan sólo láseres específicos de pigmento (Eggen *et al.*, 2017). Oh y cols. hallaron en su estudio que cuanto mayor era la edad del paciente al iniciar el tratamiento, mayor era la tasa de repigmentación; también observaron que el periodo medio hasta la repigmentación era de 3,9 años desde la primera sesión y 1,6 años desde el aclaramiento, por ello sugieren que es necesario un seguimiento de al menos 4 años para poder evaluar la respuesta al láser (Oh *et al.*, 2019).

No existen datos claros con respecto a la eliminación del vello (Eggen *et al.*, 2017).

El estudio más reciente demuestra que el color final del NMC es independiente de si se ha realizado un tratamiento con láser (Polubothu and Kinsler, 2020).

Las complicaciones más frecuentes del tratamiento con láser son: eritema persistente, dispigmentación y cicatrices (cambios en la textura, cicatriz hiper o hipotrófica). La principal complicación de los láseres ablativos son las cicatrices, en 25% de los casos (Eggen *et al.*, 2017).

1.7.1.5. Terapias dirigidas

A pesar de los importantes avances en el tratamiento de algunos melanomas con terapias dirigidas, los melanomas con mutación NRAS siguen siendo particularmente difíciles de tratar (Shtivelman, Davies, *et al.*, 2014). Por ello sería preferible encontrar un tratamiento para los rasgos cutáneos y extracutáneos del síndrome de NMC antes de que adquiriera nuevas mutaciones que favorezcan la aparición de melanoma (Pawlikowski *et al.*, 2015).

En un caso de NMCG con mutación en BRAF tratado con trametinib (inhibidor de MEK) se consiguió una mejoría en el prurito y una marcada disminución en el grosor, la rugosidad y la nodularidad del nevus (Mir *et al.*, 2019). Esto sugiere que una inhibición de las vías PI3K y MAPK podría ser igualmente útil en NMCG con mutación NRAS, e incluso podría disminuir el riesgo de aparición de melanoma.

Ver apartado 1.7.2. Tratamiento de la MNC.

1.7.2. Tratamiento de la MNC

Hasta ahora los únicos tratamientos que tenemos para la MNC son la extirpación quirúrgica de las lesiones tumorales cuando son sintomáticas, la colocación de una derivación ventrículooperitoneal cuando hay hipertensión intracraneal o tratamientos anticonvulsivantes cuando hay crisis epilépticas.

La radioterapia y la quimioterapia con ciclofosfamida, dacarbacina, etopósido y vincristina no han demostrado ser efectivas (Kadonaga and Frieden, 1991; Makin *et al.*, 1999).

Se han propuesto tratamientos dirigidos a inhibir las vías que están activadas en la MNC (figura 4):

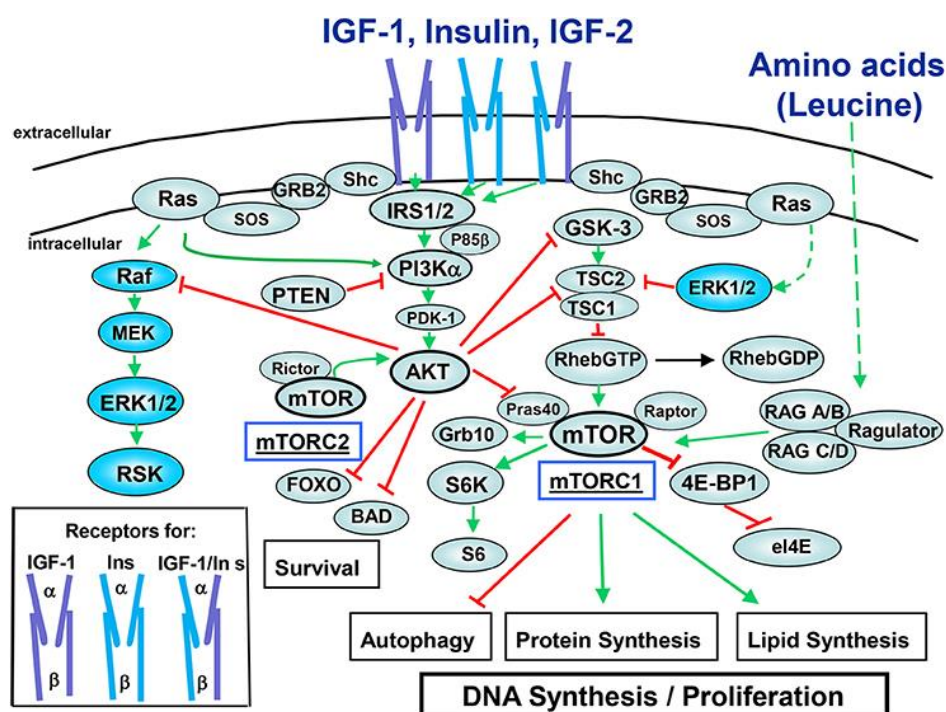


Figura 4. Vías en las que actúan los tratamientos dirigidos para la MNC (Rozengurt, 2014).

- Inhibidores de MEK:

... la administración aguda postnatal del inhibidor de MEK selumetinib inhibe la proliferación masiva de nevomelanocitos en la piel y el SNC en un modelo de ratón que simula síndrome de NMC. Además, como el síndrome de NMC presenta menos alteraciones genéticas que el melanoma, es más improbable que se desarrolle resistencia al fármaco (Pawlikowski *et al.*, 2015).

... la administración de MEK162, un inhibidor de MEK, a un paciente con melanocitosis leptomeningea, consiguió disminuir la proliferación y la expresión de pERK en los focos de melanocitosis, a pesar de lo cual el paciente falleció (Küsters-Vandeveldel *et al.*, 2014).

... la administración de trametinib en una niña de 7 años con NMCG disminuyó radicalmente el dolor y el prurito que había sufrido durante toda su vida y también consiguió disminuir la extensión del nevus (Mir *et al.*, 2019).

- Inhibidores de IGF-1R: la IGF-1 inhibe la apoptosis y facilita la migración celular. En las células de la MNC (y en las células névicas cutáneas, independientemente de si presentan mutación NRAS o BRAF, así como en los melanocitos epidérmicos normales (Patel *et al.*, 2016)), comparado con los fibroblastos dérmicos, se sobreexpresa IGF-1 y se infraexpresan sus ligandos (IGFBP), por lo que hay más unión de IGF1 a su receptor, aumentando la supervivencia y proliferación celular. Cuando se administran inhibidores de IGF-1R (BMS-754807, AEW-541 y OSI-906) a las células de la MNC, estos bloquean la activación de IGF-1R y la consecuente activación de la vía PI3K/Akt/mTOR, inhibiendo el crecimiento celular (Ruan *et al.*, 2015).

- Inhibidores de PI3K y mTOR:

... PP242, INK128, rapamicina, PF-04691502, GDC-0980 y PIK-75: inhiben el crecimiento *in vitro* de las células de la MNC (Ruan *et al.*, 2015).

... Omipalisib (inhibe a PI3K y mTOR impidiendo la fosforilación de Akt). Las células de MNC, para mantener la proliferación clonal *in vitro*, requieren la presencia de IGF-1 y de bFGF; si falta cualquiera de estos dos factores de crecimiento, las células dejan de multiplicarse. Al administrar omipalisib, se inhibe la proliferación y se produce autofagia de las células de la MNC a pesar de estar presentes los dos factores de crecimiento (cosa que no ocurría con el inhibidor de MEK MEK162, que no afectaba a la viabilidad celular, por lo que las colonias persistían) (Basu *et al.*, 2018).

- Inhibidores de IGF-1R + Inhibidores de PI3K y mTOR: cuando se dan inhibidores de IGF-1R se produce una activación compensatoria de las vías asociadas a este receptor, lo que induce resistencia a dichos fármacos. Los inhibidores de PI3K y mTOR actúan de forma sinérgica con los inhibidores de IGF-1R, inhibiendo el crecimiento celular de las células de la MNC (Ruan *et al.*, 2015).

- Inhibidores de PI3K y mTOR + Inhibidores de MEK: omipalisib y MEK162 actúan de forma sinérgica disminuyendo la viabilidad *in vitro* de las células de la MNC. Se ha observado que una dosis fija de MEK162 con aumento progresivo de la dosis de

omipalisib es más eficaz que una dosis fija de omipalisib con aumento progresivo de la dosis de MEK162 (Basu *et al.*, 2018).

1.7.3. Tratamiento del melanoma

Los melanomas asociados a NMCG se tratan de igual manera que el resto de melanomas, en función de su estadio y de las mutaciones que presenten las células tumorales.

Como ya hemos explicado previamente, a pesar de los importantes y continuos avances en las terapias dirigidas, los melanomas con mutación en NRAS todavía son muy difíciles de tratar (Shtivelman, Davies, *et al.*, 2014).

Por ello, Pawlikowski cree que es más importante encontrar un tratamiento para las lesiones cutáneas y extracutáneas presentes en el síndrome de NMC antes de que se produzcan mutaciones adicionales que lleven al desarrollo de un melanoma (Pawlikowski *et al.*, 2015).

Los tratamientos dirigidos que se han probado hasta ahora en los melanomas con mutación NRAS se basan en:

- Inhibidores de MEK:

... En pacientes pediátricos con melanoma del SNC con NRAS mutado asociado a síndrome de NMC, la administración de trametinib consiguió disminuir significativamente los signos y síntomas de la enfermedad con escasos y leves efectos secundarios, aunque finalmente la enfermedad progresó en todos los casos con desenlace fatal. Es el primer tratamiento que ha demostrado una mejoría significativa en este tipo de tumores (Kinsler, O'Hare, *et al.*, 2017).

... El binimetinib, comparado con la dacarbacina, consiguió una modesta mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) pero no en la supervivencia global (SVG) (Queirolo and Spagnolo, 2017).

- Inhibidores de MEK + inhibidores de PI3K:

... En xenoinjertos y líneas celulares de melanoma con mutación NRAS, la inhibición combinada de MEK y PI3K fue superior a la inhibición combinada de MEK y mTOR (Posch *et al.*, 2013).

- Inmunoterapia:

... IL-2, ipilimumab y antiPD-1/PD-1L han demostrado mayor SLE en los melanomas avanzados con NRAS mutados que en melanomas con otras mutaciones,

probablemente por la elevada expresión de PD-L1 que presentan los melanomas con mutación NRAS (Johnson *et al.*, 2015).

En la actualidad hay múltiples ensayos clínicos en distintas fases con diversos inhibidores de la vía MAPK en monoterapia o asociados con multiinhibidores de las tirosín quinasas (sorafenib, pazopanib), inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR, inhibidores de la vía RalGEF, inhibidores de proteínas reguladoras del ciclo celular (como ribociclib y palbociclib, inhibidores de CDK 4/6) o inmunoterapia (IL-2, antiCTLA-4, antiPD-1/PD-L1) (Boespflug *et al.*, 2017).

1.7.4. Tratamiento de los NP

Siempre que aparezca un nódulo de crecimiento rápido sobre un NMCG deberemos extirparlo completamente, realizar un estudio histológico e HGC para descartar que se trate de un melanoma.

1.8. AFECTACIÓN PSICOSOCIAL Y CALIDAD DE VIDA

El NMCG afecta a los pacientes tanto a nivel físico (disconfort, limitaciones) como a nivel psicosocial. Esta afectación psicosocial la podemos dividir en afectación cognitiva (creencias sobre ellos mismos y sobre los demás), social (relación con los demás) y emocional (miedo, depresión, rabia, vergüenza...) (figura 5).

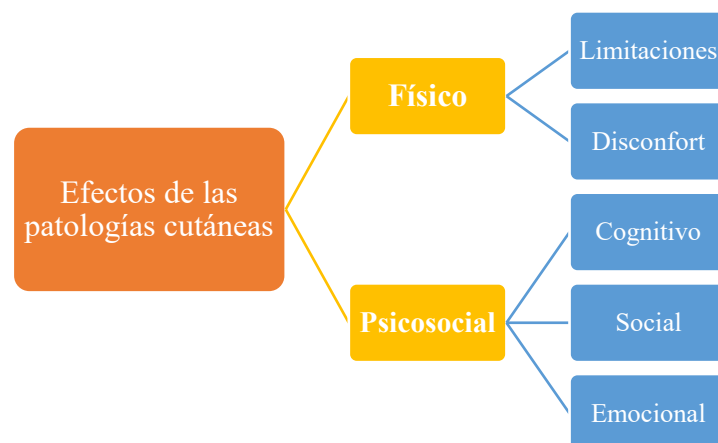


Figura 5. Efectos de las patologías cutáneas, adaptado de (Chren, 2012).

La calidad de vida y el ajuste psicosocial de los individuos con NMCG se pueden ver afectados por distintos motivos:

- Por la apariencia atípica.

- Por los síntomas cutáneos (sequedad, prurito, fragilidad cutánea, dolor...) y neurológicos (asociados a la MNC).
- Por los tratamientos (son largos, dolorosos, con posibles complicaciones y con resultados estéticos variables).

Un estudio sugiere que los NMC (incluyendo todos los tamaños) tienen bajo impacto negativo en la calidad de vida de los niños (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI), menor que otras patologías cutáneas como el vitiligo o la psoriasis (Olsen *et al.*, 2016).

1.8.1. Ajuste psicosocial

Según el modelo de ajuste biopsicosocial de Landolt (2017), el ajuste individual a una patología depende de distintas variables, que pueden influir de forma directa o indirecta en la adaptación del individuo:

- Asociadas a la patología y a su tratamiento (visibilidad, extensión...)
- Características del niño (género, edad...)
- Factores psicosociales (estatus socioeconómico, estigmatización percibida, apoyo social...)

1.8.1.1. Variables asociadas a la patología y a su tratamiento

Los estudios en pacientes con patologías cutáneas visibles sugieren que las variables médicas (localización, extensión...) son menos importantes que las variables psicosociales (estigmatización percibida, *bullying*, apoyo social...) como predictores del ajuste psicosocial (Koot *et al.*, 2000; Thompson and Kent, 2001; Noronha and Faust, 2007; Rumsey and Harcourt, 2007; Clarke *et al.*, 2013).

Los niños con alteraciones faciales tienen mayor riesgo de estigmatización (experimentar miradas curiosas, pena, evitación, *bullying*...) que los niños sin dichas alteraciones, sobre todo cuanto mayor es la edad del niño y mayor el tamaño del defecto (Masnari *et al.*, 2012). El principal predictor del ajuste psicosocial y de la alteración en la calidad de vida asociada a la salud en niños con alteraciones faciales es la estigmatización percibida (Masnari, Schiestl, Rössler, *et al.*, 2013).

Los niños no afectados (de 8-17 años), sobre todo cuanto más pequeños son y si no han tenido contacto previo con niños con alteraciones faciales, tienen menor

disposición a interaccionar con niños con dichas alteraciones (Masnari, Schiestl, Weibel, *et al.*, 2013).

En un estudio francés de 105 niños y adolescentes con NMCG tratado con cirugía, el 55% de los padres sentían que la gente actuaba con rechazo frente al nevus (Bellier-Waast *et al.*, 2008). En el mismo estudio, un 31% de los niños referían sentirse avergonzados por su cicatriz. En el estudio del Great Ormond Street Hospital, el 11-14% de los pacientes con NMCG operados consideraban que la cirugía había empeorado su aspecto (Kinsler, Birley and Atherton, 2009). Pero en todos los estudios, la mayoría de los niños afectados (aproximadamente 75%) y de los padres estaban globalmente satisfechos con los resultados cosméticos de la cirugía, prefiriendo la cicatriz al nevus (Koot *et al.*, 2000; Bellier-Waast *et al.*, 2008; Kinsler, Birley and Atherton, 2009; Slutsky *et al.*, 2010). Los resultados de estas encuestas probablemente estén sesgadas a favor de las decisiones que tomaron los pacientes/padres (Kinsler, Birley and Atherton, 2009), por lo que se necesita diseñar nuevas encuestas que eviten esta fuente de sesgo.

Algunos afectados, antes de operarse, piensan que la cicatriz puede ser mejor que el NMCG (Koot *et al.*, 2000), pero la cirugía puede producir molestias y complicaciones a corto plazo (infección, dehiscencia de la herida...) y a largo plazo (cicatrices retráctiles o antiestéticas...) (Kinsler and Bulstrode, 2009; Wramp *et al.*, 2017). Esta afectación de la calidad de vida debida a la cirugía es difícil de evaluar.

1.8.1.2. Variables asociadas a las características del niño

El género femenino puede influir en la calidad de vida de forma negativa (ya que en nuestra sociedad se le da mayor valor a la apariencia física en mujeres que en hombres) y de forma positiva (ya que las mujeres usan más determinadas técnicas de enfrentamiento, como la búsqueda de apoyo social). Por ello, es probable que el género no sea un buen factor predictor del ajuste psicosocial (Clarke *et al.*, 2013). Sin embargo, la edad o fase del desarrollo sí que puede influir en este ajuste psicosocial: en edad preescolar apenas son conscientes del defecto, cuando alcanzan la edad escolar ya empiezan a percibir el estigma social, y probablemente la edad con mayores dificultades es la adolescencia, cuando la identidad y la aceptación por los iguales son cruciales. El estatus socioeconómico alto sí que parece asociado a mejores ajuste psicosocial y calidad de vida (Bradley and Corwyn, 2002).

1.8.1.3 Factores psicosociales

En general, la estigmatización percibida:

- Puede hacer que los niños se sientan diferentes a sus iguales, lo que puede llevar a una autoimagen negativa con la consecuente afectación psicológica (Bellier-Waast *et al.*, 2008).

- Puede llevar a la evitación de situaciones sociales, lo que influirá en la calidad de vida del niño y en su desarrollo psicosocial (Berg and Lindelöf, 2002a; Rumsey and Harcourt, 2007).

Como ya hemos mencionado, la estigmatización percibida es el principal predictor del ajuste psicosocial y de la alteración en la calidad de vida asociada a la salud en niños con alteraciones faciales (Masnari, Schiestl, Rössler, *et al.*, 2013).

En un estudio realizado en 128 niños suecos con NMC, 8% refería que debido al nevus fueron víctimas de *bullying*, lo que disminuyó sus actividades sociales afectando a su desarrollo social (Berg and Lindelöf, 2002a).

En el registro alemán de NMC, el 78% de los afectados presentan un impacto mínimo o nulo en su calidad de vida (16% moderado y 6% significativo), una baja estigmatización percibida y una baja afectación de su vida social (Wramp *et al.*, 2017).

En el estudio sobre impacto en la calidad de vida de los NMCG realizado por un grupo holandés (Koot *et al.*, 2000) se vio que, según sus padres y profesores, los niños con NMCG tienen 2,5 veces mayor probabilidad de tener problemas sociales (30% los tenían) y del comportamiento/emocionales (25,9% los tenían) que los niños de la población general, y estos problemas no estaban asociados con la visibilidad del nevus, con el hecho de haber sido operados ni con la edad. Esto también ocurre en otras patologías en las que se afecta el aspecto del niño, como el paladar hendido, el cáncer o la espina bífida (Appleton *et al.*, 1994; Varni *et al.*, 1995; Richmen and Millard, 1997).

En un estudio sobre el impacto de los NMC (de todos los tamaños) en la calidad de vida asociada a la salud y en el ajuste psicosocial, con 235 pacientes de 0-18 años de todo el mundo, los padres informaron de una peor calidad de vida y una mayor incidencia de problemas emocionales y de comportamiento que sus iguales. En esta afectación de la calidad de vida y del ajuste psicosocial actuaban como predictores la afectación neurológica, el discomfort cutáneo (prurito, dolor...), el status socioeconómico bajo y la estigmatización percibida (la visibilidad del nevus también influía, pero este impacto era mediado por la estigmatización percibida); no actuaron como predictores significativos el tamaño del NMC ni el tratamiento quirúrgico (Masnari *et al.*, 2019).

El mismo grupo hizo un estudio con 163 informes (135 de padres de pacientes de 4 a 18 años y 28 de afectados de 14 a 18 años, reclutados a nivel internacional). La mayoría presentaron un efecto modesto en la calidad de vida, con una gran variabilidad; los adolescentes experimentaron un impacto mayor que los niños. La mayor visibilidad del nevus, la mayor edad del afectado y la aparición del melanoma influyeron negativamente en la calidad de vida (Neuhaus *et al.*, 2020).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

Los NMCG se deben operar de forma precoz (antes de la edad escolar) para disminuir el impacto en la calidad de vida y la estigmatización percibida, así como para reducir la posible aparición de complicaciones, especialmente el desarrollo de un melanoma.

2.2. OBJETIVOS

En nuestra búsqueda bibliográfica hemos encontrado escasas publicaciones de descripción de casos aislados o series de casos de NMCG en población española, estudiando distintos aspectos de esta patología, como la distribución, complicaciones, otras características clínicas o tratamientos puntuales. Pero hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio global del NMCG en España describiendo los distintos aspectos clínicos, epidemiológicos y terapéuticos, y su impacto en la calidad de vida.

El objetivo principal de esta tesis es crear un registro de los NMCG en España, con el fin de estudiar las características clínicas y epidemiológicas de los NMCG en España, los tratamientos realizados y el grado de satisfacción con ellos, y el impacto tanto del propio nevus como del tratamiento en la calidad de vida del paciente.

Los objetivos específicos del estudio son:

1. Describir la epidemiología del NMCG en España, ver si existen diferencias con otras series, y buscar posibles factores de riesgo para la aparición de dicha patología.
2. Describir las características clínicas de los NMCG de esta serie y determinar si este fenotipo influye en la aparición de complicaciones asociadas.
3. Evaluar si las clasificaciones de NMCG propuestas hasta el momento son útiles para clasificar los casos de nuestra serie y proponer una nueva clasificación en el caso de que no lo sean.
4. Determinar la frecuencia de aparición de complicaciones y compararlas con las de otras series. Buscar factores de riesgo para dichas complicaciones.
5. Evaluar la utilidad de la RMN y el estudio genético en la evaluación inicial de los pacientes con NMCG.
6. Comparar los resultados funcionales y estéticos obtenidos tras las diferentes modalidades de extirpación quirúrgica según la localización anatómica del NMCG. Determinar cuál es la mejor opción quirúrgica según la localización del NMCG en función del grado de satisfacción de los pacientes (padres si son niños pequeños) y del cirujano. Evaluar el impacto de la cirugía en la calidad de vida.

7. Evaluar los resultados del tratamiento con los distintos tipos de láser.
8. Evaluar el impacto que el NMCG en la relación del afectado con el grupo de iguales y con la familia.
9. Evaluar el impacto que tiene el NMCG en la calidad de vida en función de la edad, sexo, localización, tamaño, sintomatología y complicaciones, así como del hecho de haber sido tratado o no.
10. Estudiar el seguimiento de los afectados por los distintos especialistas implicados.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDIO

Se plantea un estudio descriptivo y transversal del perfil de paciente con NMCG en España.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población objeto de este estudio son todos aquellos afectados por NMCG en España.

Se incluyeron, previa firma de consentimiento informado (del paciente o de sus padres en caso de ser este menor de 18 años), todos los pacientes con NMCG que aceptaron voluntariamente participar en el estudio y que entre mayo de 2014 y mayo de 2018 acudieron a al menos una de las siguientes:

- Las consultas de Cirugía Plástica Infantil del Hospital Universitario La Paz (Madrid).
- Las consultas de Dermatología de la Clínica Universidad de Navarra (Pamplona) y del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid).
- Los encuentros anuales de Asonevus (Asociación Española de Nevus Gigante Congénito).

No se incluyeron:

- Aquellos pacientes con diagnóstico erróneo de NMCG (NMC menor de 20 cm, nevus Spilus gigante...).
- Aquellos pacientes que no firmaron el consentimiento informado.

3.3. VARIABLES DE ESTUDIO

3.3.1. Datos epidemiológicos: fecha de nacimiento, sexo, raza, provincia de nacimiento.

3.3.2. Antecedentes personales: fototipo, color de pelo y ojos, presencia de pecas, otras lesiones cutáneas, estatura, peso al nacer y patologías.

3.3.3. Antecedentes familiares: fototipo, número de nevus en brazo derecho, edad al parto y antecedentes médicos maternos y paternos; concepción, paridad, embarazo (fármacos, patologías) y parto.

3.3.4. Características del nevus: localización, tamaño, nevus satélite, color predominante, heterogeneidad del color, evolución del color, vellosidad, evolución de la vellosidad, rugosidad, evolución de la rugosidad, engrosamiento, nodularidad y evolución de la nodularidad.

3.3.5. Manifestaciones clínicas: prurito y dolor en NMCG y en cicatriz, sudoración, temperatura, forma de afectación del SNC en caso de haberla, síntomas de MNC, aparición de MM, localización y edad de defunción, aparición de NP.

3.3.6. Tratamiento: cirugía (motivo, edad de inicio, tipo de cirugía, número total de intervenciones, proporción extirpada, edad de finalización, satisfacción del paciente/padres/tutor con los resultados, satisfacción del cirujano con los resultados, complicaciones), láser (edad de primera y última sesión, tipo de láser/es, número de sesiones, nivel de satisfacción, complicaciones), curetaje (edad, nivel de satisfacción).

3.3.7. Seguimiento: persona encargada del seguimiento doméstico, neurólogo (periodicidad), dermatólogo (periodicidad), cirujano pediátrico (periodicidad), pediatra, psicólogo, ecografía (periodicidad), RMN (edad 1ª RMN, periodicidad, número total), dermatoscopia digital (periodicidad), biopsia cutánea (resultados).

3.3.8. Aspectos psicosociales: aceptación del NMCG/cicatriz por los afectados y por los padres/tutores, afectación de la autoestima, relación con el grupo de iguales, relación con la familia, *bullying*, rendimiento académico, realización de actividades extraescolares, limitación de las actividades deportivas/formativas/laborales.

3.3.9. Calidad de vida (ver también apartado 3.4.): además de preguntas elaboradas específicamente para el cuestionario, se utilizaron los cuestionarios de calidad de vida específicos de dermatología Skindex-29 (29 *items* que exploran 3 dominios, a saber sintomático, emocional y funcional; puntuación de 0-100, a mayor puntuación, mayor afectación de la calidad de vida) y DLQI/C-DLQI (según la edad; ambos tienen 10 *items* que exploran 6 dominios, a saber síntomas y sentimientos, ocio, colegio/vacaciones/trabajo, relaciones personales, descanso/actividades diarias y tratamiento; puntuación de 0-30 (0-1: no efecto en la calidad de vida; 2-6: efecto pequeño; 7-12: efecto moderado; 13-18: efecto muy grande; 19-30: efecto extremadamente

grande), a mayor puntuación, mayor afectación de la calidad de vida; <https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/childrens-dermatology-life-quality-index>).

3.4. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

Los datos epidemiológicos, antecedentes personales, antecedentes familiares, características del nevus, manifestaciones clínicas y aspectos psicosociales, se recopilaron en un cuestionario elaborado (apéndice I) que debía rellenar el propio paciente (con autorización del padre/madre/tutor en caso de ser menor de edad) o uno de sus progenitores/tutor (en caso de que el paciente no tuviese la capacidad para comprender y contestar correctamente las preguntas del cuestionario).

Para rellenar el cuestionario, en el caso de los pacientes que acudieron a consulta, se les realizó anamnesis y exploración física y se rellenó de forma conjunta con el paciente y los padres. En el caso de los pacientes reclutados en las reuniones de Asonevus, se les explicó cómo rellenar el cuestionario, adjuntando test de fototipo, y estuve presente mientras lo rellenaban en cada uno de los casos para poder resolver cualquier duda. En muchos casos los padres o afectados también aportaron fotografías, o bien se exploró directamente al afectado para ayudar a clasificar correctamente el NMCG.

Al final del cuestionario se encuentra el consentimiento informado, en el que se especifica que los padres/pacientes autorizan el uso de los datos de la encuesta y cuestionarios de calidad de vida para fines científicos.

La calidad de vida se recogió utilizando los siguientes cuestionarios y criterios:

- Si el niño tiene 5 años o menos, se rellena el cuestionario C-DLQI.
- Si el niño tiene entre 5 y 16 años, se rellena el cuestionario C-DLQI y el Skindex-29.
- Si el niño es mayor de 16 años, se rellena los cuestionarios DLQI y Skindex-29.

3.6. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el comité ético y de investigación del Hospital Universitario La Paz.

Todos los pacientes incluidos en el estudio (y los padres en el caso de que estos fueran menores de 18 años) firmaron el consentimiento informado para utilizar con fines científicos los datos recogidos en los cuestionarios.

La información obtenida por el estudio ha sido guardada en archivos numerados (sin nombre) y de forma estrictamente confidencial en ordenadores y despachos accesibles sólo al equipo del estudio, de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales (LOPDDGDD).

Se han seguido las normas para la buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95).

4. RESULTADOS

Para una mejor comprensión, expondremos de forma conjunta el estudio descriptivo y el analítico, describiendo la distribución de las diferentes variables y explicando a continuación las asociaciones más relevantes que hemos hallado.

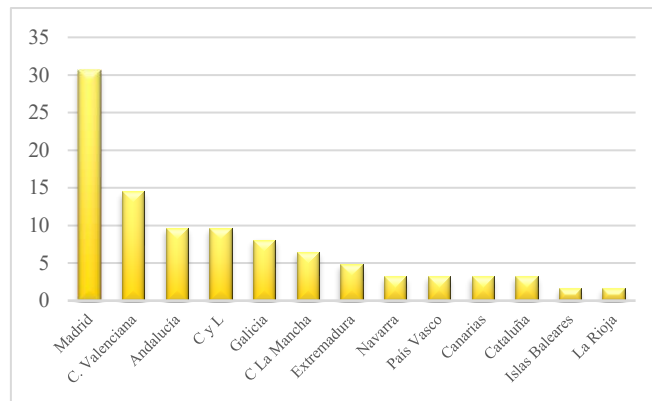
4.1. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON NMCG

Todos los pacientes que acudieron a las consultas de los hospitales y a los encuentros de Asonevus accedieron a participar en el estudio. Se incluyeron 153 pacientes con edades comprendidas entre los 0 y los 71 años (Me = 9 años, el 90% eran menores de 16 años). En el año 2.018 la población en España era de 47.100.396. Suponiendo que como indican los estudios previos, esta patología afecta a 1/20.000 RN vivos, el número de afectados por NMCG debe ser próximo a 2.350. Por tanto la muestra de este estudio, con 153 pacientes, que supondrían el 6,57 % del total de afectados por NMCG, se considera representativa de los NMCG en España.

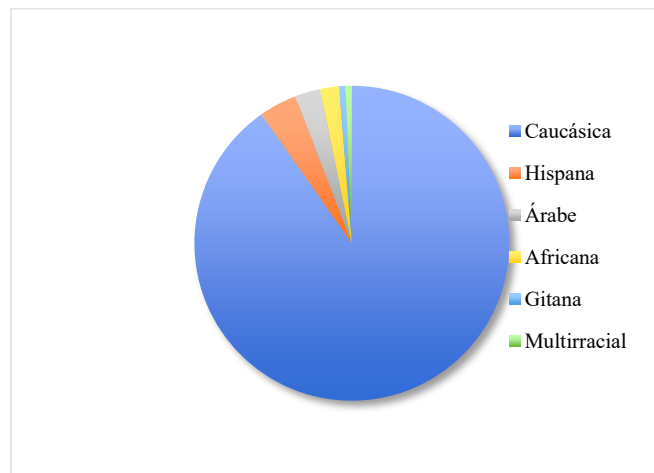
De los que tenían edades comprendidas entre los 0 y los 14 años, el 39% eran varones y el 61% mujeres (0,64 ♂:♀). La proporción ♂:♀ en los afectados de 0 a 14 años era significativamente menor que en la población española en dicho rango de edad (1,04 ♂:♀ según datos del Instituto Nacional de Estadística INE 2016) ($p = 0,002$), por lo que podemos concluir que en España, al igual que en otros países, el NMCG es más frecuente en mujeres.

La mayoría de afectados venían de la Comunidad de Madrid (27,63%; este dato probablemente se deba a que el 76 % de la muestra procedía de las consultas del Hospital Universitario La Paz), sólo 7 habían nacido fuera de España (2 en Rumanía y 1 en Colombia, 1 en Ecuador, 1 en República Dominicana, 1 en Guinea Ecuatorial y 1 en Ucrania) (gráfica 1).

La gran mayoría eran de raza caucásica (90,26 %), 6 eran hispanos, 4 árabes, 3 africanos, 1 gitana y 1 mezcla de razas (gráfica 2). Esta distribución por razas no se diferencia de la del resto de la población española.



Gráfica 1. Procedencia de los pacientes con NMCG.



Gráfica 2. Raza de los pacientes con NMCG.

4.2. ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES DE LOS PACIENTES CON NMCG.

Un 5 % de los pacientes presentaban antecedentes familiares en primer o segundo grado de melanoma, y un 8 % de NMC superior a 5 cm.

El 91% de los pacientes no presentaban otras lesiones cutáneas, sólo 4 tenían además mancha/s café con leche (uno de ellos junto con hemangioma infantil), 2 hemangioma infantil sin otras lesiones, 3 malformaciones capilares, 1 lipoma, 1 nevus azul, 1 melanocitosis dérmica, 1 vitíligo y 1 neurofibroma.

El 70% tenía fototipo 3, el 20% fototipo 2, el 9% fototipo 4, y sólo había un afectado con fototipo 1, otro con fototipo 5 y otro con fototipo 6. Los fototipos de los niños eran similares a los de madre y/o padre ($p < 0,01$).

132 pacientes (86 %) tenían el pelo castaño o moreno, el resto eran rubios excepto uno pelirrojo. 142 pacientes (92 %) tenían los ojos de color marrón o negro, y 15 pacientes (10 %) tenían pecas.

La edad media de los padres en el momento de la concepción fue: 31,4 años en las madres (mínima 19, máxima 43) (media nacional 32,2 años, INE 2018) y 32,8 años en los padres (mínima 20, máxima 49).

En el 95 % de los casos la concepción fue natural, sólo en 3 casos fue por inseminación artificial y en 4 por ICSI. El porcentaje de nacimientos por técnicas de reproducción asistida es menor al casi 10% de media de la población española (Registro Nacional de Actividad de la Sociedad Española de Fertilidad 2018).

Con respecto a las patologías durante el embarazo: el 87% de las pacientes eran sanas, 5 tomaron algún fármaco no permitido en el embarazo, 4 tuvieron hiperemesis gravídica, 3 presentaron diabetes gestacional, 2 fumaron durante el embarazo, 2 presentaron hipotiroidismo, 1 tomó alcohol y 1 presentó preeclampsia. Las complicaciones durante el embarazo fueron similares a las de la población general.

El 40,41% de los afectados eran primogénitos. 6 de los 153 embarazos fueron gemelares, uno de ellos con gemelos idénticos. En todos los casos sólo estaba afectado uno de los gemelos.

En el 75,16% de los casos el parto fue eutócico, en el 13,73% por cesárea y en el 11,11% restante instrumental (en España 26,66% de los partos fueron por cesárea y 73,33% eutócicos o instrumentales, INE 2015).

147 pacientes (96%) presentaban normopeso, 5 bajo peso al nacer y sólo uno fue macrosoma (en España el 7,68% presentaron bajo peso y el 5,27% fueron macrosomas, INE 2015). 149 pacientes (97,39%) presentaban una estatura igual o superior a la de sus padres a la edad en la que se hizo la entrevista. Sólo uno de los pacientes presentaba obesidad leve.

4.3. DESCRIPCIÓN DEL NMCG

La tabla 4 recoge la distribución de los NMCG. Observamos que la mayoría se localizaban en el tronco, sobre todo en la espalda.

De los 20 pacientes en los que el NMCG afectaba a la zona genital (1 con afectación mucosa), 14 eran mujeres (con afectación de labios mayores, una de ellas con hipertrofia de estos; sólo una niña con nevus en bañador tenía también afectación de labios menores) y 6 varones (todos con afectación de escroto pero llama la atención que todos respetaban la mitad distal del pene; sólo 1 paciente con nevus en bolero tenía un nevus satélite que afectaba a glande) (figura 6). En ninguno de los casos se observó

afectación ungueal; los escasos casos que afectaban a manos (3 casos) o pies (1), siempre respetaban la parte distal de los dedos (figura 7).

Con respecto a la afectación de la areola, de los 12 con la mama afectada, sólo en 1 ocurre el fenómeno de Baykal; 2 presentan una pigmentación similar al NMCG circundante y los 9 restantes tienen la areola pigmentada pero en menor medida que la piel circundante (por lo que parece un fenómeno de Baykal aunque no lo es, lo que hemos denominado pseudofenómeno de Baykal) (figura 8).

De los que afectaban a extremidades, un 59% eran circunferenciales (abarcaban toda la circunferencia de la extremidad, lo que como más adelante veremos, influye en el tratamiento).

Tabla 4. Localización de los NMCG.

Localización		Frecuencia	Porcentaje
Cabeza	Cara	34	22,08
	Cuero cabelludo	34	22,08
Tronco	Cuello	23	14,94
	Hombro	29	18,83
	Parte superior espalda	46	29,87
	Parte media espalda	58	37,66
	Parte inferior espalda	60	38,96
	Mamas	12	7,84
	Región pectoral	19	12,34
	Abdomen	34	22,08
	Flancos	39	25,32
	Región genital	20	13,07
	Región glútea	40	25,97
Extremidades inferiores	Muslos	43	27,92
	Rodillas	14	9,09
	Piernas	15	9,74
	Pies	1	0,65
Extremidades superiores	Brazos	14	9,09
	Codos	7	4,55
	Antebrazos	9	5,84
	Manos	3	1,95



Figura 6. Respeto de parte distal del pene.

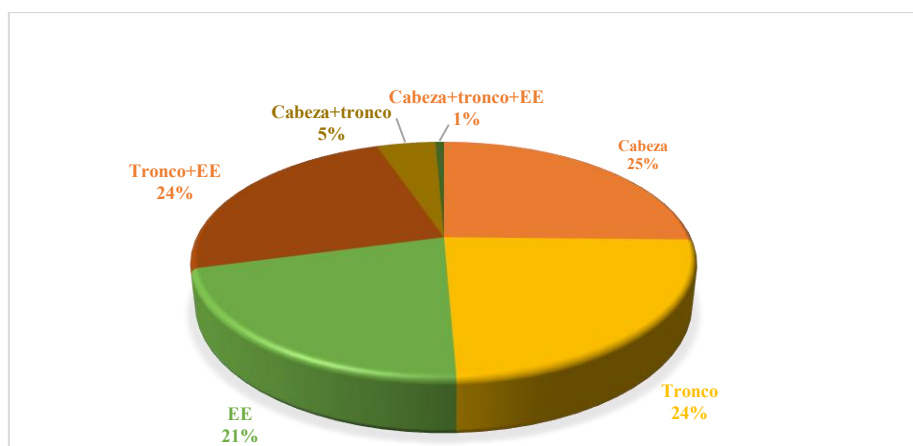


Figura 7. NMCG con respeto de parte distal de dedos.



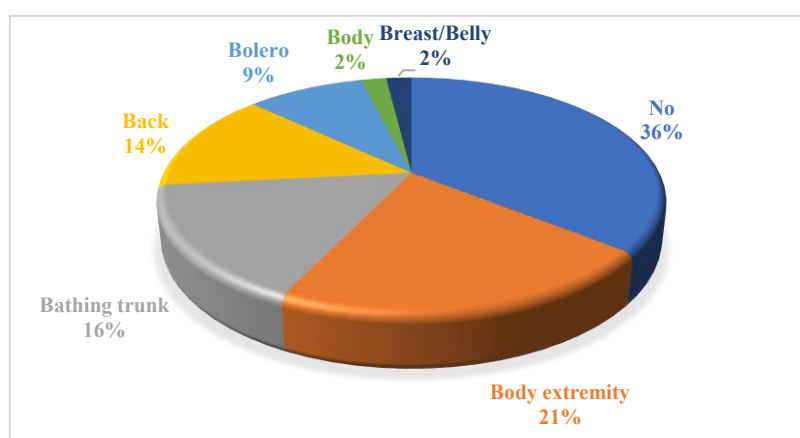
Figura 8. Fenómeno de Baykal (a) y pseudofenómeno de Baykal (b).

Para simplificar la distribución, lo hemos dividido en áreas (gráfica 3). Son prácticamente igual de frecuentes las localizaciones limitada a cabeza, a tronco, y la que afecta de forma simultánea a tronco y extremidad/es adyacente/s. Un poco menos frecuente es la que afecta de forma aislada a extremidades.



Gráfica 3. Distribución de los NMCG.

Si utilizamos la clasificación de las 6B (Martins da Silva *et al.*, 2017), vemos que en nuestro estudio un 36% de los casos (todos los que afectaban de alguna manera a la cabeza) no se pueden encuadrar dentro de uno de los 6 patrones propuestos (gráfica 4). También notamos que muchos de los casos de NMCG limitados a tronco no afectaban de una manera clara preferentemente a cara anterior (*breast/belly*) o a cara posterior (*back*), sino que afectaban al lateral, parte anterior y parte posterior de tronco (muchas veces sin clara predominancia de cara anterior o posterior).

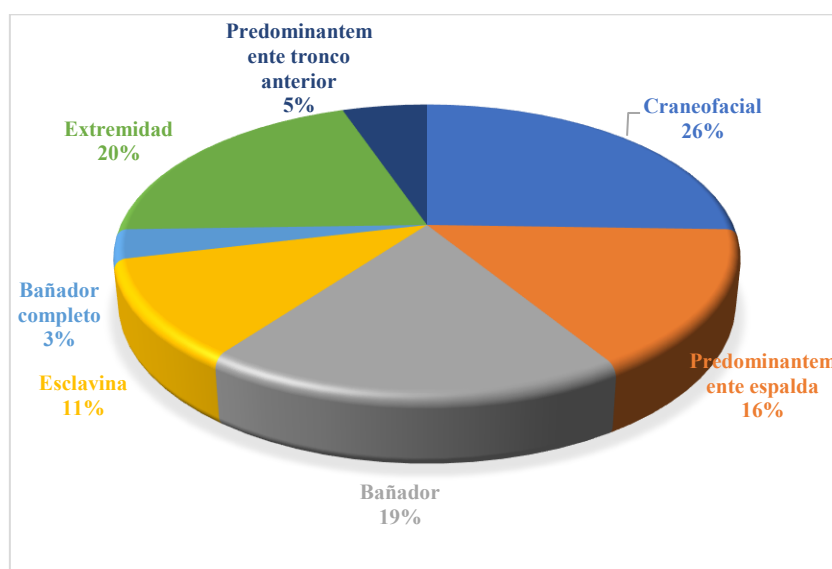


Gráfica 4. Distribución según clasificación 6B.

Si comparamos nuestros resultados (eliminando los casos que no se pueden clasificar según 6B) con los del artículo de Martins da Silva (Martins da Silva *et al.*, 2017), vemos que la distribución de nuestros casos es un poco distinta, siendo claramente más frecuentes los limitados a una extremidad: en *Bolero* 14,06% en nuestro estudio vs 23% en el de Martins da Silva, *Back* 21,88% vs 17,70%, *Bathing trunk* 32,81% vs 39,80%), *Breast/belly* 3,13% vs 8%, *Body extremity* 32,81% vs 9,70%, *Body* 3,13% vs 1,80% ($p = 0,001$).

Nosotros hemos propuesto una modificación de la clasificación 6B en la que añadimos los nevus craneofaciales quedando así: craneofaciales, en esclavina (*Bolero*), en bañador (*Bathing trunk*), limitado a tronco con afectación predominante de cara anterior, limitado a tronco con afectación predominante de cara posterior, bañador completo (*Body*) y extremidad; de esta manera no queda excluido ningún tipo de NMCG (gráfica 5 y tabla 5). Aún así hay NMCG difíciles de encuadrar en uno de estos tipos, ya que afectan principalmente a la parte lateral del tronco, extendiéndose a las partes anterior y posterior sin clara predominancia por ninguna de las dos.

Aparte de esta clasificación, también los dividimos en subtipos: clásico, esclerodermiforme (3 en nuestra serie, 2 en tronco y 1 en miembro inferior, ver figura 9), múltiples medianos o grandes (2, localizados uno en espalda y otro en cabeza) y tipo Spilus (3, 2 localizados en espalda y 1 en miembro inferior).



Gráfica 5. Distribución según clasificación propuesta.

Tabla 5. Nueva clasificación propuesta (en sombreado el área que puede abarcar ese tipo de NMCG).

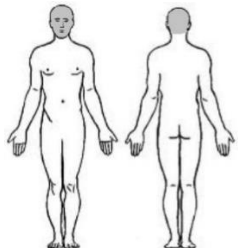


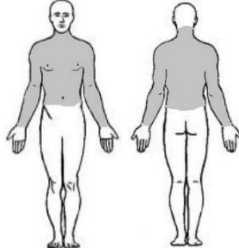


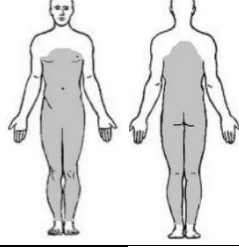


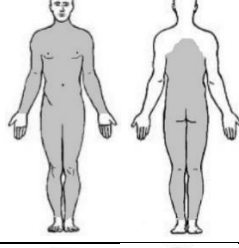


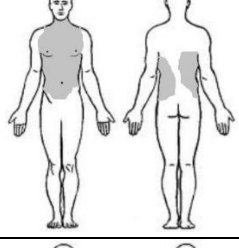


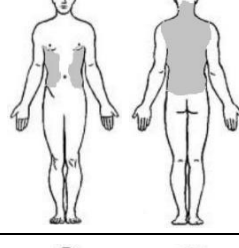


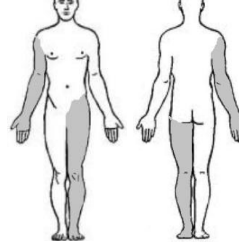


Craneofacial			
En esclavina			
En bañador			
En bañador completo			
Limitado a tronco con afectación predominante de cara anterior			
Limitado a tronco con afectación predominante de cara posterior			
Extremidad			



Figura 9. NMCG esclerodermiforme (a y b: al nacimiento, c y d: a los 24 meses de vida).

De los 115 NMCG que afectaban a tronco, 66 (57,39%) tenían localización axial.

El PAS abarcaba desde los 20 hasta los 130 cm con un tamaño medio de 39,27 cm y una extensión media del 14% de la superficie corporal.

Como era de esperar, el PAS de los nevos en cabeza era el más pequeño (20 cm de media), seguido por el de los localizados en las extremidades; y los que afectaban a tronco + extremidad/es eran los más grandes (62 cm de media) ($p < 0,001$). El PAS medio según la clasificación 6B está descrito en la tabla 6 ($p < 0,001$).

Tabla 6. PAS en función de la localización según clasificación 6B ($p < 0,001$)

Clasificación 6B	PAS medio (en cm)
<i>Bolero</i>	37,8
<i>Back</i>	37,5
<i>Bathing trunk</i>	65,9
<i>Breast/belly</i>	34,7
<i>Body extremity</i>	35
<i>Body</i>	80,3

En cuanto a la visibilidad, 54% eran visibles sólo en ocasiones (a veces lo tapaba la ropa, como los localizados en antebrazo), 27% siempre (principalmente los de cara y cuello) y 21% muy rara vez.

Cabe destacar que en uno de los casos el NMCG localizado en cara no estaba presente al nacimiento y apareció en las primeras semanas de vida, y en dos de los casos (uno en cara y otro en bolero) sí que era congénito pero fue aumentando su tamaño proporcional en los primeros 2-3 años de vida.

Siete de los 29 NMCG que afectaban a muslo/s de forma circunferencial (5 estaban localizados únicamente en un miembro inferior y 2 eran en bañador) presentaban clara lipoatrofia demostrada por prueba de imagen (ecografía o RMN) en la zona afecta de los muslos (figura 10).



Figura 10. NMCG circunferencial en miembro inferior derecho con lipoatrofia en muslo.

Con respecto a las características del NMCG:

a. **Nevus satélite:**

· Los NMCG presentaban una media de 26,10 nevus satélite (mínimo 0 y máximo 250). Un tercio no los presentaba, sobre todo aquellos que se encontraban de forma aislada en la cabeza, y una quinta parte presentaba más de 50.

- En todos los casos con nevus satélite, su número aumentó con la edad.
- El número de nevus satélite se correlaciona con:
 - El tamaño del NMCG, siendo directamente proporcional al PAS (coeficiente de correlación de Spearman de 0,682, $p < 0,001$), independientemente de la afectación axial.
 - La localización axial (los NMCG de localización axial tenían de media 40 nevus satélite vs 12 los que no afectaban a la línea media, $p < 0,001$).
 - La distribución del NMCG: los que menos tenían eran los craneofaciales (6 nevus satélite de media) y los localizados en extremidades (12), siendo mucho más abundantes en los nevus en bañador parcial (62) o completo (57) ($p < 0,001$).
 - Parece que se asociaba a localización en tronco (los NMCG localizados en tronco tenían de media 32,83 nevus satélite, mientras que los que no afectaban a tronco tenían 6,49, $p < 0,001$), pero al hacer un análisis estratificado encontramos que tanto el PAS como la localización axial pueden estar actuando como factores de confusión ($p < 0,001$).
 - El recuento de nevus satélite no se asociaba con el número de nevus melanocíticos en el brazo derecho de la madre ($p = 0,71$) ni del padre ($p = 0,75$).

b. Color:

- Heterogeneidad: la mayoría de los NMCG tenían un color homogéneo (43%) y sólo el 16% eran muy heterogéneos.
- Color inicial: la gran mayoría (64%) eran de un color marrón oscuro inicialmente, 30% eran marrón claro, y raramente eran negros (3%) o de otros colores (uno localizado en espalda era azul).

El color principal del NMCG no se correlaciona con el color del pelo del cuero cabelludo ($p = 0,71$) ni con el color de los ojos ($p = 0,784$), pero sí con el fototipo (en los fototipos oscuros los NMCG eran en su gran mayoría color marrón oscuro, mientras que en los fototipos claros eran más frecuentemente de color marrón claro e incluso hipopigmentados; $p < 0,001$) y con la distribución 6B y la clasificación propuesta en este estudio (la gran mayoría de los localizados en bolero, extremidades y sobre todo espalda eran de color marrón oscuro, mientras que en los nevus en bañador los colores marrón claro y oscuro eran igual de frecuentes, $p < 0,001$; ver tabla 7).

Tabla 7. Asociación entre color del NMCG y clasificación 6B.

COLOR PREDOMINANTE	Ninguno	Bolero	Back	Bathing trunk	Breast/Belly	Body extremity	Body
Rosado	0	0	0	0	0	1	0
Marrón claro	17	4	2	10	1	9	3
Marrón oscuro	38	8	17	13	0	21	0
Negro	0	1	0	1	2	1	0
Mezcla	0	1	1	0	0	0	0
Hipopigmentado	0	0	0	1	0	0	0
Gris	0	0	1	0	0	0	0

· Evolución del color: a 16 se lo extirparon de forma tan temprana que no se pudo ver la evolución del color. Del resto, 47% se aclararon, 42% permanecieron estables, 5% se oscurecieron y 6% se hicieron más heterogéneos.

La evolución en el color del NMCG es independiente del color inicial ($p = 0,46$) pero sí que se asocia al fototipo (los de fototipo más claro tenían más tendencia al aclaramiento, $p = 0,03$) y a la localización (los localizados en cabeza tendían a permanecer estables, los limitados a tronco o a una extremidad permanecían estables o se aclaraban en similar proporción, y la gran mayoría de los nevus en bañador y/o en esclavina se aclaraban con el tiempo, $p = 0,002$). En la clasificación 6B, aunque en este caso no llega a la significación estadística, todos tendían a aclararse menos los de cara anterior del tronco que no variaban y los de extremidades, que se aclaraban y permanecían estables en igual número, $p = 0,056$).

c. **Rugosidad:** prácticamente la mitad eran lisos y sólo el 7% eran muy rugosos al nacimiento. De los que no se extirparon precozmente, 12% se hicieron más rugosos con el tiempo, 87% permanecieron estables y sólo los 2 esclerodermiformes se hicieron más lisos.

Con la evolución, el 78% de los NMCG se engrosaron, el 20% permanecieron con un grosor estable, y sólo adelgazaron los 2 que sufrieron cambio esclerodermiforme. El engrosamiento no se asocia estadísticamente a la clasificación 6B ($p = 0,284$) ni a la localización según nuestra clasificación ($p = 0,114$), aunque se observa una mayor tendencia en los NMCG en bañador, limitados a tronco o en una extremidad.

d. **Nodularidad:** el 75% no presentaban ningún nódulo al nacimiento, sólo el 7% tenía abundantes nódulos. La nodularidad se asocia con la localización: los localizados en esclavina y en bañador completo (*Body*) tenían claramente mayor tendencia a la nodularidad ($p < 0,01$).

De los que no se extirparon precozmente, 93% permanecieron estables, en 6% aparecieron nuevos nódulos y sólo en un caso se redujeron.

e. Pelo:

· Grado de hipertrichosis en el NMCG al nacimiento: 14 (9,15%) no presentaban hipertrichosis, 75 (49,02%) tenían hipertrichosis moderada y 64 (41,83%) hipertrichosis marcada. En uno de los casos localizado en cuero cabelludo, el pelo además de ser más grueso, estaba más rizado.

La hipertrichosis se asocia con la localización (las lesiones con más cantidad de vello eran claramente las craneofaciales, seguidas por las limitadas a tronco o a una extremidad, $p = 0,019$).

· Velocidad de crecimiento del pelo: en 62% de los casos el pelo crecía más rápido que el de la piel sana circundante. Se aprecia una tendencia a un crecimiento más rápido en cabeza y en extremidades, aunque no llega a haber significación estadística ($p = 0.083$).

· Evolución de la hipertrichosis: en la mayoría salió más pelo con el tiempo, pero hubo dos casos, localizados uno en muslo y otro en bañador, en los que el pelo desapareció además de ir aclarándose el nevus de forma progresiva hasta ser apenas distinguible de la piel sana; se trata de los 2 casos de nevus esclerodermiforme de nuestra serie. En otros dos casos, localizados uno en cara y otro en cara y cuero cabelludo, aparecieron canas antes de la pubertad.

Con respecto al fenotipo facial, sólo 3 afectados mostraban datos característicos de síndrome de NMC; en los 3 casos se trataba de frente amplia y prominente. Estos rasgos no se asociaban con afectación del SNC.

De los 4 casos en los que se estudió la mutación, 3 tenían mutación en NRAS y 1 en BRAF (este último era un NMCG en bañador sin afectación del SNC).

4.4. MORBILIDAD/SÍNTOMAS ACOMPAÑANTES

Respecto a la sintomatología, la mayoría no presentaban prurito, pero una cuarta parte de los pacientes lo tenía frecuentemente (figura 11). Otros síntomas como sequedad, hiperestesia, dolor o sangrado, fueron muy infrecuentes. El prurito no se asociaba a la distribución del NMCG ni a la hipertrichosis.

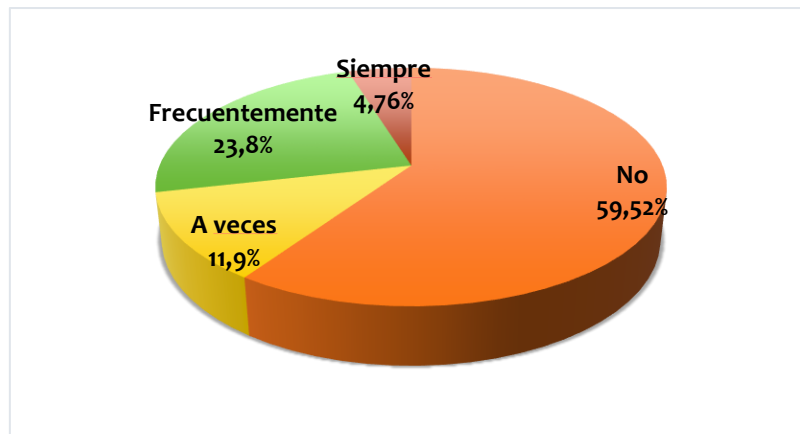


Figura 11. Prurito en los NMCG.

Un 57% de los afectados/padres había notado hiposudoración en la zona del nevus, y sólo un paciente refería hipersudoración. La mayoría no referían mecanismos compensatorios, pero un 15% de los que presentaban menos sudoración tenían sobrecalentamiento en el nevus y otro 15% hipersudoración en la zona circundante (ninguno ambos a la vez).

La presencia de cicatriz hiperestésica (en 3 pacientes, 2 con el nevus en tronco y uno en tronco + extremidad) no se asociaba a la localización del NMCG ni al tipo de cirugía.

4.5. COMPLICACIONES

4.5.1. MNC

Solo 15 de los pacientes presentaban afectación del SNC (figura 12), la mayoría (7) limitada al parénquima, 5 en parénquima y meninges y sólo hubo 1 caso de afectación aislada de meninges, 1 de hidrocefalia y 1 deiringomielia.

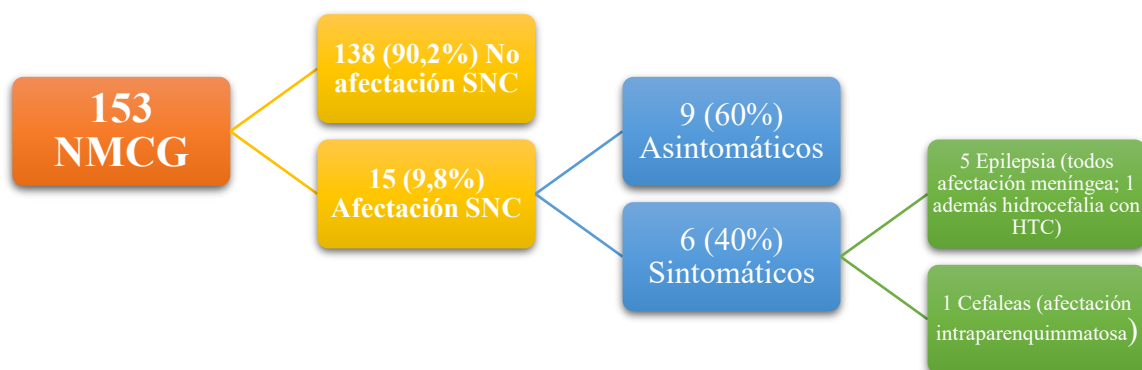
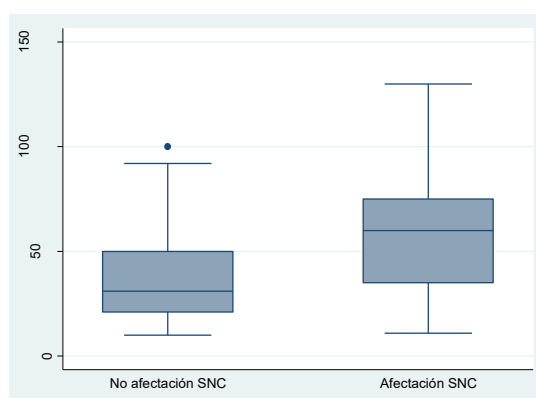


Figura 12. Afectación del SNC y síntomas atribuibles a dicha afectación.

Claramente los casos con afectación meníngea fueron más frecuentemente sintomáticos (síntomas en 83,3% de los casos con afectación de meninges vs 8,3% de los casos con afectación de parénquima, $p < 0,01$).

La afectación del SNC se asoció a:

- PAS: los pacientes con afectación del SNC tenían tamaños significativamente superiores (estas diferencias se observan tanto en el PAS medio, 62 vs 37, cm como en la mediana del PAS, 60 vs 31 cm; $p < 0,001$) (gráfica 6).



Gráfica 6. PAS según afectación o no del SNC.

- Localización axial: de los 15 que tenían afectación del SNC, 14 presentaban localización axial ($p = 0,001$).

- Número de nevus satélite: el recuento de nevus satélite es mucho mayor en los pacientes con afectación del SNC (71 vs 21; $p < 0,001$). Los pacientes que tienen 20 o más nevus satélite tienen 9,12 (OR = 9,12, IC [2,24-37,18]) veces mayor riesgo de presentar afectación del SNC que los que tienen menos de 20.

- Las distribuciones en bañador y en bañador completo, tanto utilizando la clasificación 6B ($p = 0,001$) como la propuesta en nuestro estudio ($p = 0,002$), también suponen un factor de riesgo para afectación del SNC, descartándose como factores confusores la localización axial y el PAS.

- No se encontró asociación con el sexo ($p = 0,098$).

Para hacer estos cálculos se ha utilizado un modelo de regresión logística binaria introduciendo como variable dependiente el diagnóstico de MNC y como independientes las variables significativas, utilizando un método *stepwise* para introducir variables en el modelo, lo que nos permite obtener un modelo final únicamente con variables significativas.

4.5.2. Melanoma

Dos pacientes (1,31%) desarrollaron melanoma, ambos mortales a causa de la progresión tumoral. Uno de ellos ocurrió en un niño de 8 años con un NMCG en espalda que se había extirpado completamente; el primario se localizaba en médula espinal. El otro fue en una paciente de 25 años con un NMCG también en espalda extirpado parcialmente, y el melanoma apareció sobre el nevus.

En nuestra serie, la aparición de melanoma no se asocia con afectación del SNC, PAS, localización axial, distribución del NMCG, número de nevus satélite, extirpación quirúrgica (los dos pacientes con melanoma fueron sometidos a cirugía y en uno de ellos se había extirpado completamente), sexo ni edad. Esto posiblemente se deba a que sólo tenemos dos casos de melanoma y no son suficientes para establecer asociaciones, por ello no se plantea el modelo de regresión logístico.

4.5.3. Otros

Además, hubo un caso de nevus de Spitz eruptivos sobre un NMCG de cuero cabelludo, uno de fibrosarcoma en un NMCG en espalda y uno de neurofibroma sobre NMCG también en espalda.

4.6. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

En lo que se refiere al seguimiento de los niños afectados en casa, en la gran mayoría de los casos era la madre la encargada principal (sólo en dos casos lo supervisaba también el padre y en uno únicamente el padre).

Con respecto al seguimiento de los pacientes por distintos especialistas:

- 138 (90,2%) estaban (o habían estado antes de que les extirpasen completamente el NMCG) en seguimiento por dermatología.
- 127 (83%) estaban en seguimiento por cirugía pediátrica (todos los que estaban en tratamiento activo y algunos que habían finalizado el tratamiento hacía meses o incluso años).
- Todos los que estaban en edad pediátrica, estaban en seguimiento por su pediatra. Según los padres, la mitad de los pediatras desconocía por completo la patología.
- De los 15 pacientes con afectación del SNC, sólo el 67% (entre los que están incluidos los 6 casos sintomáticos) tenía seguimiento por neurología.

- Sólo 5 (3,3%) estaban en seguimiento por un psicólogo, todos porque tenían problemas psicosociales, ninguno de forma profiláctica.

En cuanto a la realización de pruebas:

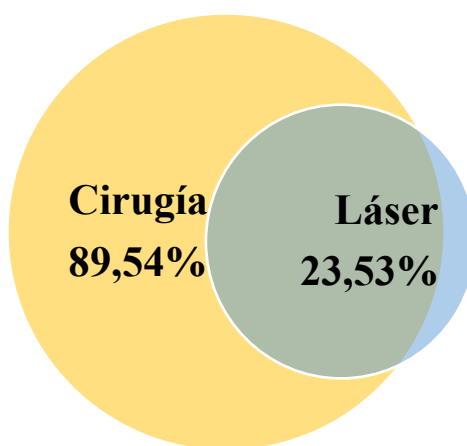
- A 56 (36,6%) les habían realizado RMN del SNC en los primeros años de vida. 9 de los 15 pacientes con afectación del SNC, y 8 sin afectación del SNC, se realizaban RMN periódicas.

- En todos los casos menos uno se había realizado estudio histológico, la gran mayoría de las veces tras extirpación y sólo en 16 casos como método diagnóstico (para confirmar el diagnóstico de NMCG o para descartar una complicación).

- Solo 17 (11,1%) estaban o habían estado en seguimiento periódico con dermatoscopia digital.

4.7. TRATAMIENTOS

De los 153 pacientes con NMCG, 139 recibieron tratamiento: 103 sólo cirugía (64,71% del total), 34 cirugía + láser (21,47%) y 2 sólo láser (1,31%). A 2 pacientes se les realizó curetaje en el periodo neonatal, uno de ellos después se trató únicamente con láser, y el otro con cirugía y láser.



4.7.1. Cirugía

Para simplificar el estudio, hemos incluido en la cirugía los 2 casos de curetaje, aunque comentaremos aparte los resultados de esta técnica.

131 de los 137 pacientes que se trataron con cirugía, antes de tomar la decisión de operar, consultaron con otros afectados con NMCG similares y/o con sus familiares (a

través de Azonevus y/o de la consulta de cirugía plástica infantil del Hospital Universitario La Paz).

Las técnicas utilizadas en los 137 pacientes sometidos a cirugía fueron:

- en 45 (33%) sólo expansores
- en 35 (26%) expansores e injertos
- en 26 (19%) sólo injertos
- en 29 (21%) sólo extirpación simple seriada
- en 1 sólo curetaje
- en 1 curetaje, expansores e injertos.

81 expansores (58%)
62 injertos (44%)
29 extirpación simple
2 curetaje

De los injertos realizados, el 77 % fueron injertos de piel parcial precedidos de la aplicación de una matriz dérmica (Integra®) (principalmente los localizados en tronco y extremidades) y el 23% restante injertos de piel total realizados en el mismo acto quirúrgico que la extirpación (principalmente los localizados en cabeza).

Los dos NMCG que fueron tratados con curetaje se localizaban uno en espalda, y otro en bañador que abarcaba toda la espalda.

La técnica quirúrgica preferida según la localización del NMCG está detallada en la tabla 8.

Tabla 8. Técnica quirúrgica preferida en función de la distribución del NMCG ($p < 0,01$).

Distribución del NMCG	Técnica quirúrgica reconstructiva preferida
Craneofacial	Sólo expansores (43,75%) > Expansores + IPT (34,38%)
Limitado al tronco	Sólo expansores (42,86%) > Expansores + MD+IPP (35,71%)
En bañador	Sólo expansores (57,89%)
En esclavina	Sólo expansores (40%) = Expansores + MD+IPP (40%)
Bañador completo	3 casos, cada uno con diferente combinación de técnicas
Extremidad	Sólo MD+IPP (52,48%) > Sólo expansores (23,81%) = Expansores + MD+IPP (23,81%)

MD+IPP: Matriz dérmica + Injerto de Piel Parcial. IPT: Injerto de Piel Total.

Aquellos en los que el NMCG se limitaba a tronco fueron los que más frecuentemente decidieron no tratarse quirúrgicamente (53,33 %).

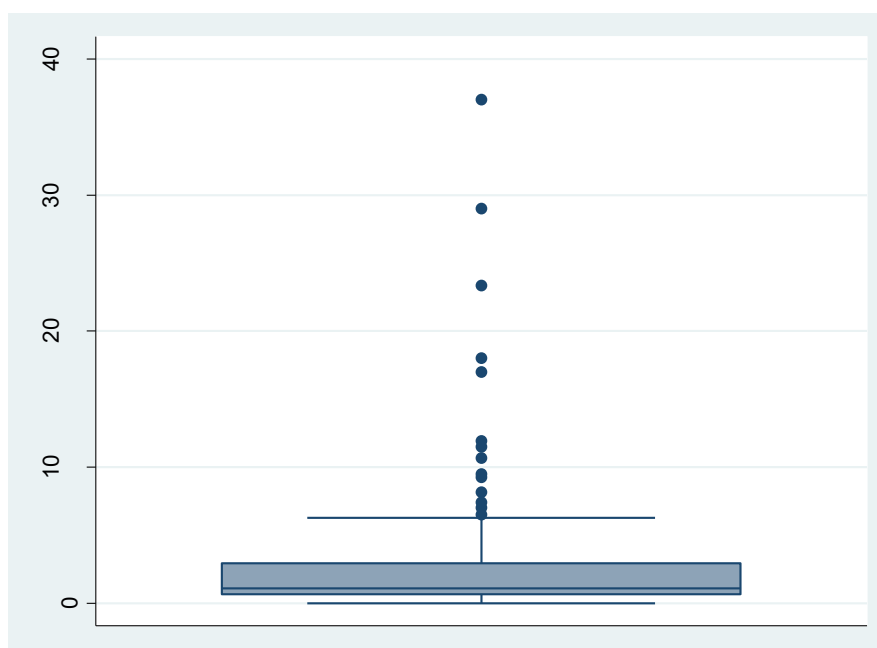
Si analizamos de forma más detallada las regiones afectadas, las técnicas de elección para el equipo del Dr. López Gutiérrez de cirugía plástica infantil del Hospital Universitario La Paz están detalladas en la tabla 9.

Tabla 9. Técnica quirúrgica de elección según la región anatómica.

Zona del NMCG a extirpar	Técnica quirúrgica reconstructiva preferida
Cuero cabelludo	Expansores
Frente y raíz nasal	Expansores +/- injerto de piel total
Ceja	Conservación vs extirpación completa + tatuaje
Párpados	Injerto de piel total
Pabellones auriculares	Injerto laminar (sin matriz dérmica previa)
Mejilla y región temporal	Expansores
Pirámide nasal	Injerto de piel total
Labios	Colgajo no expandido +/- láser
Cuello	Expansores
Tronco	Expansores (si extensión >75% de la superficie, MD+IPP vs actitud conservadora)
Extremidades: - Zona proximal - Manos/pies - Resto	Expansores vs MC+IPP (si expansores no posible por extensión) Actitud conservadora vs injerto de piel total MD+IPP (sobre todo si son circunferenciales)
Nevus satélite	Láser CO2 (si son muchos) vs extirpación simple

Por los resultados estéticos, normalmente se prefiere en primer lugar extirpación simple (aunque en los NMCG rara vez es posible) seguida de expansores y en último lugar injertos (que si son en una pequeña área se prefieren de piel total y si son en áreas extensas, de piel parcial precedidos de matriz dérmica).

La edad media a la que se realizó la primera cirugía (sin incluir los curetajes) fue casi 3 años (34,17 +/- 31,45 meses), aunque la edad mediana fue de 13 meses (ver gráfica 7 y tabla 10). Los curetajes se hicieron en ambos casos durante el primer mes de vida.



Gráfica 7. Distribución de la edad de primera cirugía.

Tabla 10. Distribución de la edad de los pacientes en la primera intervención quirúrgica y media de seguimiento.

Edad primera cirugía (años)	Número de pacientes (%)	Media de seguimiento (años)
[0-0.5]	21 (15,4%)	9,8
]0.5-1]	44 (32,4%)	8,9
]1-1.5]	20 (14,7%)	6,3
]1.5-2]	10 (7,4%)	19,4
]2-3]	13 (9,6%)	8,2
]3-5]	11 (8,1%)	7,8
]5-10]	9 (6,6%)	8,4
>10	8 (5,9%)	8,6

La edad media de la primera cirugía fue mayor en aquellos pacientes tratados únicamente con injertos que en los tratados sólo con expansores (51 vs 31 meses, $p = 0,03$), independientemente del tamaño (PAS y área) y de la distribución del NMCG.

Sin embargo, si incluimos también a los pacientes en los que se realizaron ambas técnicas y dividimos a todos los operados entre predominantemente expansores o predominantemente injertos, se sigue observando una tendencia a que en los que se operaron predominantemente con injertos la primera cirugía fue más tardía independientemente del tamaño y localización del nevus, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,25$).

El NMCG había sido completamente extirpado en 56 pacientes. La edad media a la que finalizaron el tratamiento quirúrgico fue de 36 (± 37) meses. Fueron necesarias una media de 5,53 ($\pm 3,69$) cirugías para extirparlo. Este número de cirugías fue directamente proporcional al PAS (Spearman 0,41, $p < 0,01$) y al área que abarcaba la lesión (Spearman 0,38, $p < 0,01$), pero era independiente de la distribución del nevus y de la edad a la que se realizó la primera cirugía.

El nivel de satisfacción medio de los pacientes (de los padres si los niños eran menores de 12 años) y del cirujano con los resultados de los distintos tipos de cirugía está descrito en la tabla 11.

Tabla 11. Nivel de satisfacción de los pacientes (padres/tutores si paciente <12 años) y cirujano con los resultados quirúrgicos (utilizando una escala de -5 a +5).

	Nivel satisfacción afectados	Nivel satisfacción cirujano
Expansores	3,58	3,52
Injertos	3,46	3,22

El nivel de satisfacción de los pacientes con los resultados de la cirugía fue superior en aquellos tratados con expansores (figura 13) comparado con los que no fueron tratados con esta técnica (3,58 vs 3,21, $p = 0,03$).



Figura 13. Tratamiento de NMCG en tronco con expansores (a. NMCG previo al tratamiento; b. tras la colocación de expansores cutáneos; c. y d. tras la reconstrucción mediante colgajos expandidos).

No hubo diferencias entre los tratados con injertos y los que no recibieron injertos (figura 14) ($p = 0,46$).



Figura 14. Tratamiento de NMCG con matriz dérmica (Integra®) + injerto de piel parcial (a. NMCG en miembro superior derecho; b. tras extirpación parcial y colocación de Integra®; c. tras reconstrucción con injerto laminar).

El nivel de satisfacción del paciente con la cirugía también estaba asociado con la distribución del NMCG: fue mayor en aquellos cuyas lesiones estaban localizadas en la cabeza o en esclavina, y el más bajo en aquellos cuyo nevus se localizaba en una

extremidad ($p = 0,02$) (tabla 12). La satisfacción del paciente con los resultados quirúrgicos fue independiente de la edad a la que se realizó la primera y la última cirugía.

Tabla 12. Nivel de satisfacción de los pacientes con los resultados de la cirugía en función de la distribución del NMCG.

Tipo de NMCG	Nivel de satisfacción pacientes
Craneofacial	3,70
Limitado a tronco	3,61
En bañador	3,08
En esclavina (bolero)	3,70
En bañador completo	3,00
Limitado a extremidad	3,00

Para el cirujano, no hubo diferencias en el nivel de satisfacción con expansores vs con otras técnicas quirúrgicas ($p = 0,36$), pero la satisfacción era más baja con los injertos si lo comparamos con el conjunto de todas las demás técnicas quirúrgicas (3,22 en pacientes tratados con injertos vs 3,69 en pacientes tratados con otras técnicas quirúrgicas, $p < 0,01$). La satisfacción del cirujano era inversamente proporcional a la edad de la primera cirugía ($p = 0,03$), pero independiente de la distribución del NMCG ($p = 0,45$).

En 96,5% de los casos en los que el NMCG había sido completamente extirpado, los dermatólogos opinaban que la cicatriz era menos visible que la lesión, independientemente del tamaño y localización del nevus, de la edad de la primera cirugía y de la modalidad de tratamiento quirúrgico recibido. Aunque la asociación con la técnica quirúrgica mayoritariamente empleada no sea significativa, los únicos dos casos en los que la cicatriz les pareció más visible, los pacientes habían sido tratados mayoritariamente con injertos.

En aquellos pacientes en los que el NMCG se había extirpado completamente, había correlación entre el nivel de satisfacción con los resultados quirúrgicos del cirujano y del dermatólogo ($p = 0,003$).

Las complicaciones postquirúrgicas más frecuentes fueron: alteraciones de la cicatriz (en 26,24% de los casos, 23,46% de las zonas tratadas con expansores y 37,84% de los injertos precedidos por Integra®; principalmente cicatriz ancha y repigmentación de la cicatriz tras expansores, y cicatriz con aspecto de quemadura en 22,58% de los injertos precedidos por Integra®), asimetría marcada (13,97%, un caso en una mujer tratada con expansores por asimetría mamaria y los otros en pacientes tratados con injertos en cara o extremidades), infección de la herida quirúrgica (en 8,64% de los

expansores y 8,06% de los injertos), y dehiscencia de suturas (en 9,88% de los expansores vs 3,28% de los injertos).

La aparición de complicaciones fue independiente de la edad de la primera cirugía. La única complicación asociada a la distribución del NMCG fue la asimetría, más frecuente en las extremidades (52,38%), seguida por las mamas (21,43%) y la cara (14,71%) ($p < 0,01$).

Los 2 casos de melanoma ocurrieron en pacientes operados, uno en un paciente al que se le había extirpado completamente el NMCG que tenía en la espalda (el primario fue en médula espinal) y otro en una paciente con un NMCG en espalda parcialmente extirpado (el primario apareció sobre el nevus).

4.7.2. Láser

Treinta y seis pacientes fueron tratados con láser: 2 de forma aislada y 34 asociado a cirugía. El tipo de láser utilizado para cada uno de los pacientes aparece en la tabla 13. Ninguno de los pacientes refirió complicaciones agudas (sangrado, dolor invalidante, infección...). El resultado obtenido fue en general un aclaramiento parcial (47,22%) unido en algunos casos a eliminación del vello (38,89%) (tabla 14).

Tabla 13. Tipos de láser utilizados en el tratamiento del NMCG.

Tipo de láser	Frecuencia	Porcentaje
No consta	2	5,56
CO2	20	55,56
Nd:YAG Q-switched	1	2,78
Alejandrita	2	5,56
Alejandrita Q-switched	1	2,78
CO2 y Alejandrita	6	16,67
CO2/erb:YAG, Alejandrita y otro	4	11,11

Tabla 14. Resultados del tratamiento con láser.

Resultado láser	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	2	5,56
Aclaramiento parcial	17	47,22
Aclaramiento total	1	2,78
Eliminación vello	1	2,78
Aclaram parcial + elim vello	14	38,89
Aclaram total + elim vello	1	2,78

Dieciséis (44,44%) de los pacientes presentaban cicatriz post-láser (4 hipotrófica, 9 normotrófica y 3 hipertrófica) y en 11 (30,55%) el nevus repigmentó tras el tratamiento. El periodo medio desde el último tratamiento con láser hasta la aparición de nuevo pigmento fue de 6,8 (+/- 6,2) meses.

El nivel de satisfacción con el tratamiento láser es medio ya que la mayor parte de los pacientes muestran un nivel de satisfacción entre 2 y 4 (tabla 15).

Tabla 15. Nivel de satisfacción con tratamiento láser

Nivel de satisfacción	Frecuencia	Porcentaje
0	1	2,78
1	3	8,33
2	9	25,00
3	14	38,89
4	8	22,22
5	1	2,78

La respuesta al láser se asoció a:

- Número de sesiones recibidas: aquellos que consiguieron aclaramiento parcial + eliminación parcial del vello recibieron un mayor número promedio de sesiones que los que solo consiguieron aclaramiento total, que a su vez recibieron mayor número de sesiones que los que sólo consiguieron aclaramiento parcial (6,65 vs 5 vs 2,34 sesiones; $p = 0,02$).

- Tipo de láser: si subdividimos los tratamientos de láser en ablativo, específico de pigmento y ablativo + específico de pigmento, los más eficaces en cuanto a aclaramiento y eliminación del vello son los ablativos + específicos de pigmento ($p = 0,047$), independientemente del número de sesiones.

La respuesta al láser fue independiente de la edad a la que se inició el tratamiento, del fototipo del paciente y de la distribución del NMCG.

El tipo de láser empleado (ablativo vs pigmento vs pigmento + ablativo) no influyó en la tasa de repigmentación ni en la aparición de cicatrices tras el tratamiento.

El nivel de satisfacción con el tratamiento con láser (de los pacientes, o de los padres en el caso de pacientes menores de 12 años) no se asociaba a la edad a la que se inicia el tratamiento, al fototipo ni a la distribución del NMCG, pero sí al tipo de láser (el nivel de satisfacción medio con láser ablativo + específico de pigmento fue de 3, 2, de 2,63 con el láser ablativo y de 3 con el láser específico de pigmento, $p = 0,01$).

4.8. CALIDAD DE VIDA Y ASPECTOS PSICOSOCIALES

Para finalizar describiremos el impacto que el NMCG y su tratamiento tienen en la calidad de vida y aspectos psicosociales de los pacientes.

4.8.1. Calidad de vida y aspectos psicosociales asociados al tratamiento

De los pacientes que habían realizado algún tratamiento, 92,3% no pudieron decidir sobre él porque eran muy pequeños, en 3,5% de los casos los padres/cuidadores y los afectados tomaron la decisión de forma conjunta y en 4,2% de los casos fueron los pacientes los que decidieron someterse a tratamiento.

Se preguntó a los padres/cuidadores (o a los pacientes si fueron estos los que tomaron la decisión) por qué motivo habían decidido realizar tratamiento quirúrgico: 28% lo hicieron por disminuir el riesgo de melanoma, 17% sólo por estética, y 55% por ambas razones.

Preguntamos a todos los padres y a todos los pacientes mayores de 12 años cuándo creían que era la mejor edad para iniciar el tratamiento: 89% de los padres y 99% de los pacientes pensaban que debería iniciarse lo antes posible, y el resto que debería comenzar cuando el paciente pudiera tomar una decisión razonada o incluso esperar a que el paciente tuviera edad legal para firmar el consentimiento.

Cuando preguntamos a los pacientes (o a los padres/cuidadores si los pacientes eran menores de 5 años) que habían recibido algún tratamiento si volverían a decidir realizar dicho tratamiento (lo que valora si están de acuerdo con el tratamiento elegido por sus cuidadores o por ellos mismos) 89,71% dijeron que sí. El PAS, la distribución del NMCG, la visibilidad, el tipo de tratamiento (cirugía vs láser vs cirugía + láser), el motivo por el que se realizó el tratamiento, la edad de la primera cirugía y el número de cirugías al que habían sido sometidos, no influyeron en que el paciente estuviera de acuerdo con la decisión de tratamiento tomada por ellos/sus padres; tampoco influyó el hecho de que pudieran decidir ellos sobre el tratamiento, tanto si incluimos a todos los pacientes mayores de 12 años como si incluimos sólo a los mayores de 18 (porque muchos pacientes con los años refieren que preferirían no haberse operado). El género del paciente (los varones estaban más de acuerdo con la decisión tomada que las mujeres, 96,61% vs 86,52%, $p = 0,04$) y la satisfacción global del paciente con los tratamientos (más de acuerdo si más satisfechos, $p < 0,01$) sí que se asociaban a la concordancia con la decisión tomada.

Si preguntamos a los que han sido tratados con cirugía vs los que no, no existen diferencias en cuanto a los que repetirían la misma actitud terapéutica ($p = 0,27$). Sin embargo, si lo hacemos con los que han sido tratados con láser vs los que no, los que han recibido tratamiento con láser están menos de acuerdo con la actitud terapéutica elegida ($p = 0,024$).

Con respecto al impacto de la cirugía en la calidad de vida (ítem 10 de DLQI y C-DLQI) en los pacientes a partir de 4 años (edad a partir de la cual pueden contestar al cuestionario C-DLQI) recientemente operados, 70,4% referían que sólo les había producido escasos problemas en la última semana, 25,9% bastantes problemas y 3,7% muchísimos problemas. Este impacto aumentaba proporcionalmente con la edad de la primera cirugía ($p = 0,02$).

4.8.2. NMCG vs cicatriz

Preguntamos a los pacientes en edad escolar o mayores si escondían el NMCG o la cicatriz: 15,8% no lo escondían, 73,7% lo intentaban disimular y 10,5% lo ocultaba siempre.

Factores que influyen en que el paciente intente ocultar el NMCG o la cicatriz:

- Los pacientes que hacen deporte como actividad extraescolar tienden a esconder menos el NMCG ($p < 0,001$).

- Como es lógico, los pacientes que pensaban que el NMCG había influido en su forma de ser haciendo que fueran más tímidos tendían más a esconder el NMCG/cicatriz ($p = 0,03$).

- El que los pacientes escondan o no el NMCG o la cicatriz no se asocia a la distribución del NMCG ($p = 0,13$), al hecho de que hayan sido operados o no ($p = 0,28$), a lo que los afectados piensen sobre lo que es mejor aceptado socialmente (NMCG vs cicatriz) ($p = 0,15$), ni a la influencia que el NMCG tiene en la relación con la familia ($p = 0,16$) ni con el grupo de iguales ($p = 0,09$).

Se preguntó a los pacientes (o a los padres/cuidadores si los niños eran menores de 5 años) qué aceptaban mejor, el nevus o la cicatriz, y a los padres (o a los niños si estos eran mayores de 12 años) cuál de las dos lesiones era mejor aceptada socialmente. Los resultados se recogen en la tabla 16. Como vemos, la gran mayoría consideraban que era mejor tener una cicatriz que un NMCG, y sobre todo, pensaban que la cicatriz era mejor aceptada socialmente.

Tabla 16. Aceptación por el paciente/cuidador y aceptación social percibida de los NMCG.

	Aceptación por el paciente/cuidador	Aceptación social percibida
NMCG	11,92%	0,65%
Cicatriz	86,75%	94,12%
Indiferente/No relevante	1,33%	5,23%

A continuación vamos a hacer el análisis sobre la preferencia de NMCG o cicatriz por subgrupos (pacientes/padres, tratados/no tratados).

De entre todos los pacientes mayores de 5 años: todos los no tratados pensaban que era preferible tener el NMCG a una cicatriz, mientras que la mayoría de los que habían recibido tratamiento (cirugía y/o láser) prefería la cicatriz ($p = 0,005$) (tabla 17).

Tabla 17. NMCG vs cicatriz en pacientes de tratados vs no tratados.

Tratamiento (cirugía y/o láser)	Para afectados es mejor		
	NMCG	Cicatriz	Igual
No	100%	0%	0%
Sí	26%	74%	0%

Si tenemos en cuenta el papel que los pacientes tuvieron a la hora de decidir el tratamiento, los que no pudieron decidir sobre su tratamiento (porque eran muy pequeños) piensan que es mejor la cicatriz que el NMCG (están de acuerdo con sus padres), mientras que en los que pudieron elegir (60% eligieron tratarse) piensan que es mejor el NMCG ($p = 0,004$) (tabla 18).

Tabla 18. NMCG vs cicatriz según decisión sobre el tratamiento.

Decisión sobre su tratamiento	Para los afectados es mejor		
	NMCG	Cicatriz	Igual
No	23%	74%	3%
Sí	62%	38%	0%

Los afectados en los que el NMCG había afectado a su relación con el grupo de iguales pensaba más frecuentemente que la cicatriz era mejor que el nevus ($p < 0,01$); sin embargo, la relación con la familia no influía en su preferencia ($p = 0,11$).

Cuando preguntábamos a los padres de todos los pacientes (tratados y no tratados): la mayoría piensan que es mejor tener una cicatriz que el NMCG, pero la preferencia de los padres que decidieron tratar a su hijo por la cicatriz es significativamente mayor ($p < 0,001$) (tabla 19).

Tabla 19. NMCG vs cicatriz en padres de tratados vs no tratados.

Tratamiento (cirugía y/o láser)	Para los padres es mejor		
	NMCG	Cicatriz	Igual
No	20%	70%	10%
Sí	7,86%	91,43%	0,71%

La diferencia era aún más marcada cuando hablamos sólo del tratamiento quirúrgico: los padres de los pacientes sometidos a cirugía piensan que es mejor mostrar la cicatriz que el NMCG. Sin embargo, para aquellos padres de niños sin cirugía, la mitad prefieren NMCG y la otra mitad cicatriz ($p < 0,001$) (tabla 20).

Tabla 20. NMCG vs cicatriz en operados vs no operados.

Cirugía	Para los padres es mejor		
	NMCG	Cicatriz	Igual
No	46,15%	46,15%	7,7%
Sí	7,35%	91,91%	0,74%

Si preguntamos sobre qué es mejor aceptado socialmente, el NMCG o la cicatriz, aquí los padres de pacientes y pacientes tanto tratados como no tratados coinciden en que se acepta mejor la cicatriz, aunque los tratados se decantan más claramente por la mayor aceptación de la cicatriz ($p = 0,006$) (tabla 21).

Tabla 21. Aceptación social de cicatriz en tratados vs no tratados.

Tratamiento	Socialmente mejor aceptado		
	NMCG	Cicatriz	Igual
No	0%	75%	25%
Sí	0,71%	95,71%	3,58%

4.8.3. Influencia en relaciones sociales

4.8.3.1. *Bullying*

Es importante destacar que un 18,5% de los pacientes en edad escolar con NMCG sufrían *bullying*. La frecuencia de *bullying* en nuestros pacientes menores de 15 años (16,73%) es superior a la de la población española en ese rango de edad (9,3%, INE 2018) ($p = 0,005$ utilizando una aproximación asintótica normal).

El *bullying* se asocia a:

- La visibilidad del NMCG: aquellos niños en los que el NMCG nunca era visible no sufrían *bullying*, y cuanto más expuesto estaba el nevus, más frecuente era el acoso ($p = 0,001$) (tabla 22).

Tabla 22. Asociación entre visibilidad del NMCG y *bullying*.

Visibilidad	No <i>bullying</i>	Sí <i>bullying</i>
Sólo en ocasiones	93%	7%
Casi siempre	71%	29%
Siempre	62%	38%

- La localización en cara: los niños en los que el NMCG afectaba a la cara sufrían más frecuentemente *bullying* (31% en los que tenían la cara afectada vs 16% en los que la cara estaba respetada, $p = 0,014$).

- El tratamiento con láser: los tratados con láser eran más frecuentemente víctimas de *bullying* (58% de los tratados con láser vs 19% de los no tratados, $p < 0,01$).

- No tiene relación real con la distribución del NMCG (la afectación facial actuaba como factor confusor), con el PAS ($p = 0,25$) ni con el tratamiento quirúrgico.

Los pacientes que sufren o sufrieron *bullying* intentaban esconder menos frecuentemente el NMCG ($p < 0,001$).

4.8.3.2. Influencia en la relación con el grupo de iguales

Casi un 12% de los afectados refiere que el hecho de tener un NMCG influyó bastante/mucho de forma negativa en su relación con el grupo de iguales (tabla 23).

Tabla 23. Influencia en la relación con el grupo de iguales.

Influencia relación grupo	Frecuencia	Porcentaje
Nada	103	67.32
Poco	32	20.92
Bastante	13	8.50
Mucho	5	3.27

Parece que la influencia en la relación con el grupo de iguales no se asocia a la visibilidad del NMCG ($p = 0,45$), la afectación de la cara ($p = 0,68$), el PAS ($p = 0,13$), la actitud del paciente (timidez, asertividad...) ($p = 0,53$), la autoestima ($p = 0,59$), el que hicieran actividades extraescolares ($p = 0,45$) ni al que hayan realizado o no tratamiento, ya fuera láser o cirugía.

Con respecto a las reuniones con otros afectados:

- Todos los pacientes mayores de 5 años (incluidos aquellos que nunca habían acudido a una reunión de pacientes) consideran que el hecho de reunirse con otros afectados por NMCG y sus familias es positivo. 96% de los padres de afectados consideraban que eran positivas las reuniones (el resto no sabía/no contestaba).

- Aquellas familias en las que el padre y/o la madre se sentían culpables por el NMCG de su hijo, consideraban con más frecuencia que las reuniones con otras familias afectadas son positivas ($p = 0,005$).

- El hecho de que el hijo afectado fuese el primogénito no influía en la valoración de los padres de las reuniones de afectados ($p = 0,51$).

- Parece que no influyen en la autoestima de los afectados ($p = 0,28$).

4.8.3.2. Influencia en la relación con la familia

Y en cuanto a la relación con la familia, la influencia es menor: 89,3% refieren que no les ha afectado nada, 8% sólo un poco, 1,3% bastante y 1,3% mucho.

El impacto en la relación con la familia no se asocia a la visibilidad ($p = 0,09$), la autoestima ($p = 0,12$), el hecho de que hubieran podido decidir sobre su tratamiento ($p = 0,43$) ni al hecho de que los padres se sintieran culpables por tener un hijo con NMCG ($p = 0,07$).

Parece que la relación con la familia sí que se asocia a la actitud frente a la vida: aquellos casos en los que la relación del afectado con la familia se veía influida por la presencia del NMCG eran más frecuentemente tímidos ($p = 0,009$).

Con respecto al sentimiento de culpabilidad de los padres: en 8,55% de los casos ninguno se sentía culpable por el hecho de que su hijo tuviera un NMCG, en un 82,07% de los casos sólo se sentía culpable la madre, en ningún caso sólo se sentía culpable el padre, y en 9,38% de los casos se sentían culpables ambos.

El hecho de que el padre y/o la madre se sintiesen culpables por que su hijo tuviera un NMCG no se asocia a la edad del padre ($p = 0,39$) ni de la madre ($p = 0,69$) en el momento del parto, a que en la familia hubiera antecedentes de NMC ($p = 0,55$) o de melanoma ($p = 0,23$), a la forma de concepción, a que fuera el hijo primogénito ($p = 0,96$) ni a la autoestima del afectado ($p = 0,76$). Pero sí que se asocia a complicaciones maternas durante el embarazo (DM gestacional y toma de distintos fármacos) ($p = 0,025$).

Todos los padres refieren que protegían mejor del sol (protectores físicos y químicos) a sus hijos con NMCG que al resto de hijos y/o a ellos mismos.

4.8.3.4. Influencia en la autoestima

El hecho de tener un NMCG había influido en la autoestima de la tercera parte de los afectados (en 23% de los pacientes poco y en casi un 10% bastante o mucho). Este impacto en la autoestima fue negativo en 78% de los casos y positivo en el 22% restante.

La influencia en la autoestima no se asociaba al sexo, la visibilidad del NMCG, el PAS, su distribución, el hecho de haber recibido tratamiento, la relación con el grupo de iguales ni la relación con la familia. El tipo de tratamiento sí que influye (tenían mayor impacto en la autoestima los que habían sido sometidos a tratamiento que los que no se habían tratado; $p < 0,001$).

- Aquellos que presentaban afectación negativa de la autoestima, consideraban más frecuentemente que el NMCG había influido en su rendimiento escolar (afectación del rendimiento escolar en 26,5% de los que tenían afectación de la autoestima vs en 1,5% de los que su autoestima no estaba afectada, $p = 0,002$).

- Llama la atención que los pacientes que iban a actividades extraescolares presentaban con mayor frecuencia afectación negativa de la autoestima (25,32% vs 14,29%), independientemente de si desglosábamos esas actividades en deportes y/u otros tipos de actividades extraescolares (música, danza...) ($p = 0,041$).

Los pacientes que iban o habían ido al psicólogo:

- Todos sentían que el hecho de tener el NMCG influía negativamente en su relación con el grupo de iguales ($p = 0,002$), probablemente porque sólo acudían al psicólogo aquellos que tenían problemas.

- El nevus influía más en la relación con la familia en los pacientes que habían ido al psicólogo ($p < 0,001$).

- A todos ellos el hecho de tener el NMCG les había afectado en su actitud frente a la vida (la mayoría eran más tímidos) ($p = 0,001$).

- Tenían una autoestima más baja que los que no habían ido ($p < 0,001$).

4.8.4. Influencia en actividades y estudios

En algunos pacientes, el hecho de tener el NMCG influye en sus actividades de ocio, deportivas, académicas y/o laborales. Al preguntar a aquellos que estaban en edad escolar o la habían superado: 89,5% cree que el hecho de tener el NMCG no influyó en ninguna de sus actividades, 2,4% que solo ha influido en las actividades deportivas, 1,6% que sólo ha influido en sus actividades de ocio, 4,8% que ha influido tanto en sus

actividades deportivas como de ocio y 1,6% creen que ha influido en todas sus actividades.

Esta afectación es independiente de la localización en la cara ($p = 0,17$), de la visibilidad del nevus ($p = 0,19$) y del hecho de haber recibido tratamiento en general ($p = 0,31$) o de haber sido tratados quirúrgicamente en concreto ($p = 0,08$): pero sí que parece que se asocia al PAS aunque no llega a la significación estadística (los pacientes en los que el NMCG influía en sus actividades deportivas tenían un PAS más alto; $p = 0,06$) (tabla 24).

Tabla 24. Asociación entre PAS e influencia en las distintas actividades (0:no, 1:deportivas, 2:ocio, 3:académicas, 4:laborales, 5:1+2, 6:todo, 7:todavía no en edad escolar).

Influencia en actividades	0	N	mean	sd	min	max	p50	p25	p75
	0	111.00	39.01	20.52	10.00	130.00	35.00	21.00	51.00
	1	3.00	57.33	20.26	41.00	80.00	51.00	41.00	80.00
	2	2.00	44.00	43.84	13.00	75.00	44.00	13.00	75.00
	5	6.00	56.67	33.58	22.00	100.00	52.50	22.00	91.00
	6	2.00	56.00	9.90	49.00	63.00	56.00	49.00	63.00
	7	28.00	33.36	21.63	11.00	92.00	23.50	20.00	50.50
	Total	152.00	39.32	21.81	10.00	130.00	33.00	21.00	52.00

Como es lógico, en los pacientes que pensaban que el NMCG había influido en su forma de ser haciendo que fueran más tímidos, el hecho de tener el NMCG influía en sus actividades deportivas y de ocio (no en las académicas) ($p < 0,001$).

De los pacientes mayores de 16 años que habían finalizado los estudios (27): 1 (3,7%) sólo había completado la educación obligatoria (vs 28,5% en la población española, datos del INE 4º trimestre 2018 <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=6369>), 2 tenían un título de formación profesional de grado superior (7,4% vs 8%) y 24 (88,9% vs 29,7%) tenían título universitario. Si los dividimos por grupos de edad: de 25-34, 90,91% tenía estudios superiores (vs 40,67% población española, INE 2011-2013 <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=12725>), de 35-44, 100% (vs 39,18%) y de 55-64, 100% (vs 19,35%).

El único factor que influye significativamente en el nivel de estudios finalizados es la relación con la familia: aquellos en los que el hecho de tener el NMCG había influido en la relación con la familia tenían un nivel de estudios más bajo ($p = 0,001$) (tabla 25). La autoestima, el *bullying* y la relación con el grupo de iguales no influyen en el nivel de estudios.

Tabla 25. Asociación entre influencia en relación con la familia y nivel de estudios finalizados.

Nivel de estudios finalizados (1:ESO, 2:bachiller, 3:grado medio, 4:grado superior)	Influencia en relación con la familia (0:nada, 1:poco, 2:bastante, 3:much)				Total
	0	1	2	3	
1	0 0.00	0 0.00	0 0.00	1 50.00	1 3.70
4	0 0.00	1 25.00	0 0.00	1 50.00	2 7.41
5	19 100.00	3 75.00	2 100.00	0 0.00	24 88.89
Total	19 100.00	4 100.00	2 100.00	2 100.00	27 100.00

Pearson chi2(6) = 22.7813 Pr = 0.001

En los pacientes que iban a actividades extraescolares:

- Como hemos explicado antes, llama la atención que la afectación de la autoestima era superior en los que hacían actividades extraescolares que en los que no las hacían.
- Los que hacen deporte esconden menos frecuentemente el NMCG/cicatriz (ya explicado).
- No influía en la relación con el grupo de iguales ni con la familia, ni en el hecho de que escondan el nevus o la cicatriz.

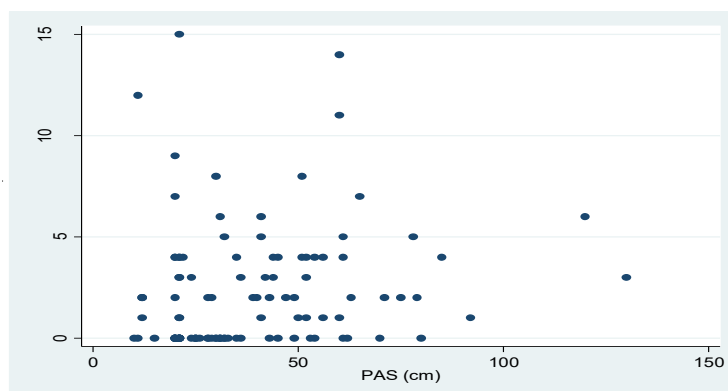
4.8.5. Influencia en la calidad de vida

Si nos basamos en los cuestionarios C-DLQI y DLQI (escala de 0 a 30; a mayor puntuación, mayor afectación de la calidad de vida), el NMCG producía un impacto pequeño en la calidad de vida en la gran mayoría de los casos (media 4,02, valor mínimo 0, valor máximo 14).

Las variables que influyeron en la puntuación en el cuestionario de calidad de vida C-DLQI son:

- La distribución del NMCG: los limitados al tronco eran los que tenían mejor calidad de vida (es decir, la puntuación más baja, 1,24), mientras que los que afectaban a tronco + cabeza/extremidad eran los que peor calidad de vida tenían (5,80) ($p = 0,015$).

- PAS: a mayor PAS, mayor puntuación en el cuestionario C-DLQI (ρ de Spearman 0,239, $p = 0,014$) (gráfica 8).



Gráfica 8. Asociación entre PAS y C-DLQI.

- El tipo de tratamiento: los que habían realizado tratamiento con cirugía (+/- láser) tenían una puntuación más alta que los que habían realizado sólo tratamiento con láser ($p < 0,005$).

- El hecho de haber tenido complicaciones tras la cirugía, sobre todo infección de la herida quirúrgica y/o más de una complicación, se asociaba a mayor puntuación en C-DLQI ($p < 0,005$).

- La relación con la familia: aquellos en los que el hecho de tener el NMCG había influido negativamente en su relación con la familia tenían peor calidad de vida (puntuación media en CDLQI era 2,08 en los que no afectaba a su relación con la familia vs 6,67 en los que sí estaba afectada dicha relación) ($p = 0,011$).

- No influyen: el sexo ($p = 0,16$), la visibilidad del NMCG ($p = 0,46$), el hecho de haber recibido o no tratamiento ($p = 0,17$), el hecho de haber tenido complicaciones durante o tras el tratamiento ($p = 0,42$), la autoestima ($p = 0,091$), la influencia del NMCG en la realización de actividades ($p = 0,54$) ni el hecho de realizar actividades extraescolares ($p = 0,63$).

Si nos basamos en el cuestionario Skindex29 (escala de 0 a 100, a mayor puntuación, mayor afectación en la calidad de vida), el NMCG también producía un impacto leve en la calidad de vida en la gran mayoría de los casos (media 12,75, valor mínimo 0, valor máximo 55).

Las siguientes variables influyeron en la puntuación en el cuestionario de calidad de vida Skindex-29:

- Sexo: las mujeres tienen mayor puntuación (peor calidad de vida) que los varones (14,55 vs 10,21; $p = 0,046$).

- PAS: cuanto mayor es el PAS, mayor es la puntuación en el Skindex-29 (rho de Spearman 0,2805, $p = 0,003$).

- Autoestima: los que tenían afectación de la autoestima presentaban claramente mayor puntuación; a mayor afectación mayor puntuación ($p < 0,001$).

- Influencia en relación con la familia: aquellos en los que el NMCG influía negativamente en la relación con la familia tenían mayor puntuación; dicha puntuación era proporcional al grado de afectación ($p = 0,013$).

- Influencia en actividades: aquellos que consideraban que el NMCG afectaba a sus actividades tenían mayor puntuación en la escala, fuera cual fuera el tipo de actividad (deportivas, ocio, académicas...), sobre todo aquellos que pensaban que influía en todas sus actividades (puntuación Skindex29 para los que no veían afectadas sus actividades 11,5 vs 53,5 para los que creían que afectaba a todas sus actividades, $p = 0,007$).

- No influyen: la localización del NMCG según nuestra clasificación ($p = 0,634$) la visibilidad del NMCG ($p = 0,64$), el hecho de haber recibido o no tratamiento ($p = 0,38$), el tipo de tratamiento ($p = 0,10$), el hecho de haber tenido complicaciones durante o tras los tratamientos ($p = 0,69$) o el hecho de ir a actividades extraescolares ($p = 0,7784$).

Se hace una regresión lineal poniendo como variable dependiente Skindex-29 y como variables independientes el PAS, el sexo, el tipo de NMCG (distribución), el tratamiento realizado, la influencia en la relación con la familia, en la autoestima y en la realización de actividades, por tener relevancia clínica y ser significativo el análisis bivariante. El coeficiente positivo indica una relación directamente proporcional, mientras que si el coeficiente es negativo, la relación es inversamente proporcional (tabla 26).

Tabla 26. Regresión lineal múltiple Skindex-29 (variable independiente) vs influencia en autoestima, en relación con la familia, PAS, sexo, influencia en la realización de actividades, tratamiento realizado y tipo de NMCG (R-squared 51%). R-squared=coeficiente de determinación múltiple (indica que este modelo de regresión lineal explica un 51% de la variabilidad del Skindex29, o en otras palabras, estas variables explican 51% de la variabilidad del Skindex29 en los pacientes de nuestro estudio).

skindex	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
Autoestimagrado de influencia	5.202128	1.717176	3.03	0.003	1.779802 8.624454
Influencia en relación con la familia	5.805389	1.909582	3.04	0.003	1.999598 9.61118
PAS cm CM No de headen largeme	.1029175	.0486248	2.12	0.038	.0060085 .1998266
Sexo 1 varn 2 mujer	2.783523	2.133449	1.30	0.196	-1.468434 7.03548
Influencia en actividades 0 no	1.552753	.6710554	2.31	0.023	.2153412 2.890164
ttoglobal	-2.212694	1.249073	-1.77	0.081	-4.702093 .2767047
TipodeNevusJC1 craneofacial	.836561	.5224577	1.60	0.114	-.2046956 1.877818
_cons	.5798361	3.933337	0.15	0.883	-7.259294 8.418966

Se realiza otra regresión lineal estableciendo como variable dependiente C-DLQI y como variables independientes el PAS, el sexo, el tipo de NMCG, el tratamiento realizado, la influencia en la relación con la familia, en la autoestima y en la realización de actividades, por tener relevancia clínica y ser significativo el análisis bivalente (tabla 27).

Tabla 27. Regresión lineal múltiple C-DLQI (variable independiente) vs influencia en autoestima, en relación con la familia, PAS, sexo, influencia en la realización de actividades, tratamiento realizado y tipo de NMCG (R-squared 45%).

	clqi	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
Autoestimagradoeinfluencia		.3874908	.5714741	0.68	0.501	-.7597913	1.534773
Influenciaenrelacinconlafa		4.366068	1.3555	3.22	0.002	1.644788	7.087349
PAScmCMNofheadenlargeme		.0274019	.0142417	1.92	0.060	-.0011896	.0559934
Sexolvamn2mujer		.094537	.6512182	0.15	0.885	-1.212838	1.401912
Influenciaenactividades0no		.6585418	.1539469	4.28	0.000	.3494804	.9676031
ttoglobal		.1132979	.4413232	0.26	0.798	-.7726954	.9992912
TipodeNevusJC1craneofacial		.4900902	.1699549	2.88	0.006	.1488914	.831289
_cons		-1.475482	1.158968	-1.27	0.209	-3.802206	.8512428

5. DISCUSIÓN

Este es el estudio más extenso en el que se evalúan de forma simultánea los antecedentes, las características clínicas, el seguimiento, el tratamiento y el impacto psicosocial y en la calidad de vida de pacientes con NMCG. En todos los casos con historia clínica elaborada por un médico que ha entrevistado y examinado al paciente. También es el primero en tener en cuenta el nivel de satisfacción de los pacientes, padres/cuidadores y dermatólogos para evaluar los resultados de la cirugía.

5.1. RESUMEN DE RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON LA LITERATURA

5.1.1. Características socio-demográficas de los pacientes con NMCG

Presentamos un estudio de 153 pacientes con NMCG, la mayoría en edad pediátrica. La muestra de nuestro estudio se puede considerar representativa de los NMCG en España, ya que según los datos de prevalencia supone un 6,57% del total de afectados en nuestro país.

Al igual que en otras series y en los estudios realizados en otros países (R Ruiz-Maldonado *et al.*, 1992; Hale *et al.*, 2005; Marghoob *et al.*, 2006), el NMCG en España es más frecuente en mujeres (0,64 ♂:♀). No hemos hallado diferencias en cuanto a la distribución por razas. En cuanto a la distribución por regiones, no podemos calcular si hay diferencias, ya que la mayoría de los incluidos en el estudio provenían del hospital de referencia de la Comunidad de Madrid (aunque algunos venían de otras comunidades autónomas, es probable que los de dichas comunidades estén en seguimiento en un hospital de su región).

5.1.2. Antecedentes personales y antecedentes familiares de los pacientes con NMCG

En cuanto a los antecedentes familiares, con respecto al embarazo y al parto: la edad media de la madre en el momento de la concepción, la forma de concepción, los embarazos múltiples, las complicaciones durante el embarazo y la forma de parto no difieren de los de la población general (según los datos del INE y de la Sociedad Española de Fertilidad). Sólo hubo un caso en una gemela univitelina, y como en el resto de pacientes descritos en la literatura, su gemela no estaba afectada.

El 5 % de los pacientes presentaban antecedentes familiares en primer o segundo grado de melanoma, y un 8 % de NMC superior a 5 cm, datos no presentados hasta ahora en ningún estudio. Esta alta frecuencia de antecedentes de NMC que podrían entrar en el

diagnóstico de síndrome de NMC se podría explicar por la herencia poligénica propuesta por Happle y Wijn (de Wijn *et al.*, 2010; Happle, 2010).

Con respecto a los afectados, >95% presentaban un peso normal al nacer y un correcto desarrollo pondoestatural.

La prevalencia de otras lesiones cutáneas en los afectados es similar a la de la población general.

Al igual que ocurre en la población española, la gran mayoría tenía fototipo 2 o 3 (similar al de los padres), pelo oscuro y ojos marrones.

5.1.3. Descripción del nevus

En nuestro estudio llama la atención que de los NMCG que afectaban a genitales: en varones ninguno afectaba a la parte distal del pene (solo un nevus satélite afectaba a glande) y en mujeres solo 1/14 afectaba a labios menores. Tampoco había ninguno con afectación ungueal (de hecho, los NMCG que afectaban a manos o pies respetaban la parte distal de los dedos). En los artículos revisados, no hemos encontrado referencias en cuanto a afectación genital ni ungueal.

También describimos por primera vez el pseudofenómeno de Baykal (la areola sí que está más pigmentada de lo esperable, pero menos que el resto del NMCG que la rodea), mucho más frecuente en nuestra serie que el fenómeno de Baykal verdadero (9 vs 1).

En cuanto a los sistemas de clasificación de los NMCG en función de su distribución, todos presentan fallos/déficits:

- La clasificación 6B (Martins da Silva *et al.*, 2017) no incluye a los NMCG que se limitan o afectan principalmente a la cabeza (como ocurre en la tercera parte de los NMCG de nuestro estudio) ni a los que afectan de forma predominante a la parte lateral de tronco.

- El propuesto por Kinsler y Larue (Kinsler and Larue, 2018) no incluye a los NMCG limitados a tronco que no afectan a línea media ventral (por ejemplo, los limitados a espalda o a flanco) ni los que afectan a las zonas parietal y temporal (cuando hay un patrón que se repite bastante en los nevus cefálicos, que son los frontotemporales laterales con afectación del pabellón auricular).

- El propuesto por Krengel es demasiado extenso (Krengel *et al.*, 2013).

Por ello, hemos propuesto una nueva clasificación en función de la distribución que según creemos, no deja excluido a ningún tipo de NMCG: craneofaciales, en

esclavina (*Bolero*), en bañador (*Bathing trunk*), limitado a tronco con afectación predominante de cara anterior, limitado a tronco con afectación predominante de cara posterior, bañador completo (*Body*) y extremidad.

Aparte de esta clasificación, los dividimos en subtipos: clásico, esclerodermiforme, múltiples medianos o grandes y tipo *Spilus*.

La distribución de nuestros casos (26% craneofaciales, 20% extremidad, 19% bañador, 16% predominantemente espalda, 11% esclavina, 5% predominantemente tronco anterior, 3% bañador completo) es un poco distinta a la de otros estudios, siendo claramente más frecuentes los limitados a una extremidad y más raros los limitados a cara anterior de tronco (Price *et al.*, 2015; Martins da Silva *et al.*, 2017).

El PAS medio fue de 39,3 cm. Como era esperable, los NMCG de menor tamaño eran los localizados en cabeza seguidos por los localizados en extremidades, y los de mayor tamaño los *Body* seguidos por los nevus en bañador.

Destaca que 25% de los casos con afectación circunferencial del muslo presentaban lipoatrofia (5 limitados a miembro inferior y 2 en bañador).

Con respecto a las características del NMCG, cabe destacar:

a. Nevus satélite:

- En todos los casos con nevus satélite, su número aumentó con la edad.
- El recuento de nevus satélite se asociaba al tamaño del NMCG (recuento proporcional al PAS), a la localización axial (recuento superior en NMCG con afectación axial) y a la distribución (mínimo en craneofaciales seguido de extremidades y máximo en nevus en bañador)
- El recuento de nevus satélite no se asocia con el número de nevus melanocíticos en el brazo derecho de la madre ni del padre, lo que no apoya la teoría descrita por Happle (Happle, 2010).

b. Color:

- La mayoría de los NMCG tenían inicialmente un color marrón oscuro homogéneo y se aclaraban con el tiempo.
- El color inicial del NMCG no se correlaciona con el color del pelo del cuero cabelludo, pero sí con el fototipo (los de pacientes con fototipos oscuros eran en su gran mayoría color marrón oscuro) y con la distribución.
- Evolución del color: es independiente del color inicial pero sí que se asocia al fototipo (los de fototipo más claro tenían más tendencia al aclaramiento, como explica el estudio recientemente publicado (Polubothu and Kinsler, 2020)) y a la distribución.

c. **Rugosidad:** la mitad eran lisos al nacimiento y la mayor parte presentaban un grosor igual o ligeramente superior al de la piel circundante. Con los años la mayoría permanecían estables en cuanto a rugosidad (solo 12% se hicieron más rugosos), pero sí que se engrosaron el 78%. Estos cambios no se asociaban a la distribución del NMCG. Los únicos que se hicieron más lisos y adelgazaron fueron los esclerodermiformes.

d. **Nodularidad:** el 75% no presentaban ningún nódulo al nacimiento, sólo el 7% tenía abundantes nódulos, y la práctica totalidad permanecieron estables. La nodularidad se asocia con la localización (superior en los NMCG en esclavina y en bañador completo).

De los que no se extirparon precozmente, 93% permanecieron estables, en 6% aparecieron nuevos nódulos y sólo en 1 caso se redujeron.

e. **Pelo:**

- Más del 90% tenían hipertrichosis al nacimiento, sobre todo los craneofaciales seguidos por los limitados al tronco o a una extremidad.

- En el 62% de los casos el pelo crecía más rápido que el de la piel sana circundante.

- En la mayoría creció más pelo con el tiempo.

- En dos casos aparecieron canas antes de la pubertad, y como ya se ha descrito, la mayoría de los que ya presentaban canas referían que las canas aparecieron en el nevus antes que en el cuero cabelludo u otras zonas.

Con respecto al fenotipo facial, sólo 3 afectados mostraban rasgos característicos de síndrome de NMC. Es probable que la afectación facial no sea tan frecuente como describe Kinsler en su artículo (Kinsler *et al.*, 2012).

5.1.4. Morbilidad/Síntomas acompañantes

Respecto a la sintomatología, una cuarta parte de los pacientes tenía prurito frecuentemente (no asociado a la distribución ni a la hipertrichosis) y un 57% presentaba hiposudoración en la zona del nevus (la mayoría sin mecanismos compensatorios).

La presencia de cicatriz hiperestésica (en 3 pacientes, 2 con el nevus en tronco y uno en tronco + extremidad) no se asociaba a la localización del NMCG ni al tipo de cirugía.

5.1.5. Complicaciones

Sólo 15 de los pacientes (9,73%) presentaba afectación del SNC, de los cuales 40% tenían síntomas, a pesar de lo cual ninguno había fallecido debido a esta causa al final de este estudio. Nuestros datos no se corresponden con los de la literatura, en los que el 25% presentan afectación del SNC, y de ellos la mitad tienen síntomas, lo que ensombrece el pronóstico en cuanto a mortalidad a corto plazo.

Claramente los casos más sintomáticos fueron aquellos en los que los implantes se localizaban en las meninges, como ya estaba descrito.

La afectación del SNC se asoció a mayor PAS, a localización axial, a mayor número de nevus satélite y a la distribución en bañador y en bañador completo (este último factor de riesgo no se había descrito en estudios previos). No encontramos asociación con el sexo (Kinsler sí que encontró asociación con el sexo masculino (Kinsler *et al.*, 2008)).

Hubo 2 casos de melanoma (incidencia 1,31%, inferior a la descrita en la literatura). Los 2 ocurrieron en pacientes con NMCG localizados en espalda, ambos mortales a causa de la progresión tumoral. Bittencourt y colaboradores ya describieron una mayor tendencia de aparición de melanomas en NMCG en tronco (Bittencourt *et al.*, 2000b).

La aparición de un melanoma en un paciente con un NMCG ya extirpado pone en duda la utilidad de la extirpación quirúrgica para disminuir el riesgo de aparición de este tumor (Kinsler *et al.*, 2017).

En nuestra serie no pudimos encontrar factores de riesgo para desarrollo de melanoma. Esto posiblemente se deba a que sólo tenemos dos casos y no son suficientes para establecer asociaciones.

5.1.6. Diagnóstico y seguimiento

Como suele ocurrir en otras patologías, casi siempre eran las madres las encargadas del seguimiento en casa.

Con respecto al seguimiento de los pacientes por distintos especialistas:

- La gran mayoría estaba (o había estado) en seguimiento por dermatología.
- Destaca que la mitad de los pediatras desconociesen la patología.
- Estaban en seguimiento por neurología pacientes con implantes en el SNC sin clínica neurológica, cuando sería suficiente con una correcta evaluación por el pediatra.

- Sólo los niños con afectación psicológica (y no todos) iban al psicólogo, cuando se recomienda seguimiento psicológico desde edades tempranas de la vida para detectar y tratar una posible afectación psicosocial de forma temprana y así permitir un correcto ajuste psicosocial y una buena calidad de vida (Koot *et al.*, 2000). También es importante el apoyo psicosocial de las familias, enseñándoles estrategias para manejar situaciones difíciles.

Llama la atención que pacientes con afectación neurológica no sintomática e incluso sin afectación neurológica están en seguimiento con RMN periódica, cuando la realización de dicha prueba de forma periódica no ha demostrado mejorar el pronóstico ni predecir la evolución.

Pensamos que no es necesario realizar una RMN en todos los afectados de NMCG, pues aunque según Kinsler el hallazgo de alteraciones en el SNC es el principal factor de riesgo para el desarrollo de melanoma (Kinsler *et al.*, 2017), dicho hallazgo no cambiaría el manejo; sólo estaría indicada en aquellos pacientes con manifestaciones sugestivas de afectación del SNC. Tampoco creemos que sea necesario el estudio genético en todos los casos porque no predice la evolución ni modifica el pronóstico. Tanto la RMN como el estudio genético de inicio sólo serían útiles con fines científicos.

Los pacientes con NMCG deberían ser evaluados por un equipo multidisciplinar que incluya dermatólogos, cirujanos, radiólogos, pediatras, psicólogos y en caso necesario neurólogos.

Creemos que sería recomendable establecer unas guías básicas de seguimiento a nivel internacional y estimular su difusión a todas las sociedades de especialistas implicados en el tratamiento y seguimiento de esta patología.

También consideramos importante la formación de los pediatras en dermatología, para que al menos conozcan esta patología, y la implicación de los padres en los cuidados y seguimiento de los afectados (Coyne, 2015).

5.1.7. Tratamientos

La cirugía es considerada el tratamiento *gold-standard* para los NMCG. Hasta la fecha, varios estudios han descrito la mejor opción quirúrgica de acuerdo con la opinión del cirujano sobre el resultado final. Sin embargo, en nuestra búsqueda no hemos encontrado ningún estudio que tenga en cuenta la opinión del paciente ni de los dermatólogos u otros especialistas implicados en el seguimiento. Por otro lado, hay escasos estudios que evalúen el impacto de la cirugía en la calidad de vida y en otros

aspectos psicosociales de los niños con NMCG (Koot *et al.*, 2000; Bellier-Waast *et al.*, 2008; Kinsler, Birley and Atherton, 2009; Slutsky *et al.*, 2010).

En nuestra serie, 136 de los 153 pacientes con NMCG fueron tratados quirúrgicamente. La gran mayoría, antes de tomar la decisión de operar, consultaron con otros afectados y familiares.

Los pacientes con NMCG en tronco fueron los que menos frecuentemente decidieron tratarse quirúrgicamente, probablemente por su menor visibilidad.

El número de cirugías necesario para extirpar completamente el NMCG fue proporcional a su tamaño (PAS y área) pero fue independiente de su distribución y de la edad a la que se realizó la primera cirugía. Se podría esperar que algunas localizaciones como la cara o las extremidades requiriesen un mayor número de cirugías (Yamamoto *et al.*, 1994; Gur and Zuker, 2000) que lesiones de tamaño similar en otras localizaciones; debemos tener en cuenta que estábamos evaluando el número de cirugías para la extirpación completa del NMCG, pero es frecuente la realización de intervenciones adicionales (cirugía reparadora, tratamiento con láser...) para mejorar el resultado estético de estas localizaciones más expuestas.

Los colgajos de piel expandida fueron la técnica quirúrgica preferida en la mayoría de las localizaciones, como está descrito en la literatura (Gosain *et al.*, 2001; Arad and Zuker, 2014; Tønseth *et al.*, 2015; Gonzalez Ruiz and López Gutiérrez, 2017). Sin embargo, en los NMCG localizados en extremidades la técnica de elección fueron los injertos de piel parcial precedidos de una matriz dérmica (Integra®), ya que la mayoría eran circunferenciales. Estos resultados contrastan con los de otros estudios, en los que la extirpación seriada o los colgajos expandidos fueron las técnicas más utilizadas en las extremidades (Gosain *et al.*, 2001; Corcoran and Bauer, 2005a; Gonzalez Ruiz and López Gutiérrez, 2017) y preferían los injertos solo en áreas del tegumento donde la función estaba en riesgo, como las manos o las articulaciones (Corcoran and Bauer, 2005a). Esta preferencia por los expansores está apoyada por el mayor nivel de satisfacción del paciente con los resultados de dicha técnica.

La edad media de la primera cirugía fue mayor para los pacientes tratados con injertos que para los tratados con expansores. Esto es probablemente porque el equipo del Dr. López Gutiérrez siempre emplea primero los expansores en los casos en los que es posible utilizar esta técnica (ya que la elasticidad cutánea es significativamente mayor los primeros años de vida (Feins, Rubin and Borger, 1982) y el uso de expansores tisulares es psicológicamente mejor aceptado en niños menores de 5 años (Zaal and Van Der Horst,

2009; Gonzalez Ruiz and López Gutiérrez, 2017)), dejando para el final del proceso los injertos, que emplea para tratar las áreas afectadas residuales que no se pueden tratar con expansores (como párpados o manos).

Los dermatólogos, cuya opinión no ha sido tenido en cuenta en estudios previos, pensaban que en la gran mayoría de los casos en los que el nevus se había extirpado completamente, la cicatriz era menos visible que el NMCG inicial.

Las complicaciones quirúrgicas fueron frecuentes pero no graves.

La aparición de un melanoma en un paciente con un NMCG completamente extirpado también pone en duda la utilidad de la extirpación quirúrgica para disminuir el riesgo de este tumor (Kinsler *et al.*, 2017).

La mayoría de los pacientes comenzó el tratamiento antes de los dos años de edad. Cuanto menor era la edad de la primera cirugía, mayor fue el nivel de satisfacción del cirujano con los resultados.

La mayoría de los pacientes y padres/cuidadores estaban satisfechos con los resultados estéticos de la cirugía, como ya se ha descrito en otros estudios (Koot *et al.*, 2000; Bellier-Waast *et al.*, 2008; Kinsler, Birley and Atherton, 2009; Slutsky *et al.*, 2010).

Una vasta mayoría de los pacientes y padres/cuidadores aceptaban la cicatriz mejor que el NMCG y también creían que la cicatriz era menos estigmatizante. Esto explica que muchos decidieran realizar extirpación quirúrgica por motivos estéticos.

Menos del 10% de los pacientes tuvieron edad suficiente para poder decidir sobre su tratamiento; a pesar de ello, el 90% volvería a elegir realizar tratamiento quirúrgico si tuviera la oportunidad, especialmente los varones y aquellos pacientes más satisfechos con los resultados. Estos resultados pueden estar sesgados a favor de la decisión que los propios pacientes o sus padres/cuidadores tomaron (Kinsler, Birley and Atherton, 2009). Se deberían diseñar estudios basados en entrevistas para evitar este sesgo de confirmación.

Con respecto al tratamiento con láser, el más frecuentemente utilizado fue el CO2 de forma aislada (56%), seguido por CO2 + láser específico de pigmento (28%). Se consiguió eliminar el vello total o parcialmente en el 47% de los casos y aclarar el NMCG en el 39% (pero la tercera parte repigmentó al cabo de una media de 7 meses).

La respuesta al láser fue proporcional al número de sesiones y fue superior con la combinación de ablativos + específicos de pigmento. Esta respuesta fue independiente de la edad a la que se inició el tratamiento, el fototipo del paciente y la distribución del NMCG.

El nivel de satisfacción del paciente con el tratamiento láser fue inferior al nivel de satisfacción con los tratamientos quirúrgicos (expansores e injertos).

Dados los resultados de nuestro estudio y el artículo recientemente publicado que revela que el color final del NMCG es independiente del tratamiento con láser, pensamos que el láser sólo estaría indicado en aquellos casos en los que se desea eliminar el vello.

Estamos de acuerdo con Tromberg y cols. en que el tratamiento se debe decidir junto con el paciente y/o su familia teniendo en cuenta la evolución natural del NMCG (tendencia al aclaramiento y a la aparición de nuevos nevus satélite), el riesgo de malignización (que no está demostrado que disminuya con la cirugía), los pros y contras de los tratamientos (cirugía y láser) y los factores psicológicos y estéticos. También consideramos importante que los pacientes/familia se pongan en contacto con otros afectados (a través de asociaciones o en la misma consulta previo consentimiento de los otros afectados) para ayudarles en la decisión sobre el tratamiento y sobre todo en el apoyo psicosocial.

5.1.8. Calidad de vida y aspectos psicosociales

5.1.8.1. Calidad de vida y aspectos psicosociales asociados al tratamiento

Hay escasos estudios que describan el impacto de la cirugía en la calidad de vida y otros aspectos psicosociales de los niños con NMCG (Koot *et al.*, 2000; Bellier-Waast *et al.*, 2008; Kinsler, Birley and Atherton, 2009; Slutsky *et al.*, 2010).

Como hemos visto antes, la mayoría de los pacientes comenzaron el tratamiento antes de los 2 años de edad, y cuanto más temprana era la primera cirugía, mayor era la satisfacción del cirujano con los resultados. Sin embargo, la edad de la primera cirugía no influyó en el número de cirugías necesario para extirpar completamente el NMCG ni en el nivel de satisfacción del paciente.

El impacto de la cirugía en la calidad de vida fue leve en la gran mayoría de los pacientes, y fue proporcional a la edad del paciente en la primera cirugía (a inicio más tardío del tratamiento quirúrgico, mayor impacto en la calidad de vida). Este hallazgo apoya otros artículos que recomiendan cirugía temprana debido a su menor impacto psicológico y menor efecto en la calidad de vida (Koot *et al.*, 2000; Zaal and Van Der Horst, 2009; Su *et al.*, 2015; Gonzalez Ruiz and López Gutiérrez, 2017). Dicho hallazgo podría explicarse porque cuando empiezan el tratamiento en la primera infancia, al principio toleran mejor el postoperatorio. También puede ayudar el que comience en el

colegio sólo con cicatriz, para que ésta esté integrada en su esquema corporal y facilite así la integración social del afectado, ya que a partir de los 6 años la diferencia comienza a ser una fuente de conflicto (Koot *et al.*, 2000; Bellier-Waast *et al.*, 2008). Por otro lado, si operamos en edades más avanzadas el absentismo en el colegio afecta más al rendimiento académico y a la socialización (Corcoran and Bauer, 2005a). La gran mayoría de los pacientes y de los padres/cuidadores piensan que el tratamiento del NMCG debería iniciarse lo antes posible.

La mayoría de los pacientes estaban satisfechos con los resultados estéticos de la cirugía, como se ha descrito en otros estudios (Koot *et al.*, 2000; Bellier-Waast *et al.*, 2008; Kinsler, Birley and Atherton, 2009; Slutsky *et al.*, 2010).

Menos del 10% de los pacientes tenían la edad suficiente para decidir sobre su tratamiento, aún así casi el 90% volvería a realizar el tratamiento quirúrgico, sobre todo los varones (puede deberse a que los varones tienen menor tendencia a replantearse hechos que no tienen solución, son más prácticos a nivel emocional (Feingold, 1994; Akyunus, Gençöz and Aka, 2019) y aquellos que estaban más satisfechos con los resultados de la cirugía. Estos resultados pueden estar sesgados a favor de la decisión que tomaron los propios pacientes o sus padres/cuidadores (Kinsler, Birley and Atherton, 2009). Deberían diseñarse nuevos estudios basados en encuestas para evitar este sesgo de confirmación.

5.1.8.2. NMCG vs cicatriz

La gran mayoría de los pacientes intentaba disimular el NMCG y/o la cicatriz independientemente de si habían sido tratados, de la localización o de su impacto en la relación del paciente con el grupo de iguales o con la familia. Pero los que hacían deporte lo escondían menos (podría deberse a que están más acostumbrados a enseñarlo o a que tienen mayor autoestima, aunque esto último lo descartamos más adelante) y los tímidos lo escondían más.

Al estudiar la preferencia de NMCG vs cicatriz, los hallazgos fueron dispares en los afectados y en sus padres/cuidadores.

Los pacientes no tratados preferían todos el NMCG mientras que la mayoría de los tratados preferían la cicatriz (la preferencia de los pacientes tratados quirúrgicamente por la cicatriz también se ha objetivado en otros estudios (Koot *et al.*, 2000; Bellier-Waast *et al.*, 2008; Kinsler, Birley and Atherton, 2009; Slutsky *et al.*, 2010)). Estos resultados también pueden estar sesgados a favor de la decisión que tomaron los propios pacientes o sus padres/cuidadores (Kinsler, Birley and Atherton, 2009). Los afectados en los que el

NMCG había afectado a su relación con el grupo de iguales pensaba más frecuentemente que la cicatriz era mejor.

Sin embargo, todos los padres pensaban que era mejor la cicatriz, sobre todo los padres de los tratados, más aún si el tratamiento había sido quirúrgico. La preferencia por la cicatriz en los padres de los pacientes tratados quirúrgicamente ya ha sido descrita en otros estudios (Koot *et al.*, 2000; Bellier-Waast *et al.*, 2008; Kinsler, Birley and Atherton, 2009; Slutsky *et al.*, 2010).

Y tanto los pacientes como los padres pensaban que la cicatriz era socialmente menos estigmatizante, que es probablemente una de las razones por las que muchos se decidieron por el tratamiento quirúrgico.

5.1.8.3. Influencia en relaciones sociales

Un 18,5% de los pacientes en edad escolar sufrían *bullying* (superior al del estudio sueco, aunque este incluía NMC de todos los tamaños (Berg and Lindelöf, 2002b)), un porcentaje significativamente mayor que en la población general. El *bullying* era más frecuente en los niños con un NMCG visible, localizado en la cara (ya descrito) y en los que ocultaban menos el NMCG/cicatriz.

En la tercera parte de los pacientes el hecho de tener un NMCG influyó en mayor o menor medida en su relación con el grupo de iguales. Esta influencia no se asocia a la visibilidad, PAS o localización del nevus, al tratamiento ni a la afectación de la autoestima.

La influencia en la relación con la familia era menor: solo en 10% de los casos el NMCG había tenido un impacto en la relación, en la mayoría de casos de bajo grado.

Casi 90% de las madres y solo 10% de los padres se sentían de alguna manera culpables de que su hijo tuviera un NMCG. Este sentimiento de culpabilidad se asociaba a la presencia de complicaciones maternas durante el embarazo.

Todos los pacientes y casi todos los padres/cuidadores (sobre todo aquellos que se sentían culpables por el NMCG de su hijo) consideran que es positivo reunirse con otros afectados y sus familias. En la literatura se describe que las reuniones con pacientes son fuentes de información y de apoyo social, y promueven la desestigmatización y el desarrollo de una identidad positiva. Los clínicos que seguimos a estos pacientes deberíamos informar a los afectados y a sus familias de la existencia de estas asociaciones.

El hecho de tener un NMCG había influido en la autoestima de la tercera parte de los afectados. Este impacto en la autoestima era mayor en los que habían recibido tratamiento y en los que hacían deporte (esto contrasta con el hecho de que los que hacían

deporte escondieran menos el nevus; es posible que el hecho de tenerlo más expuesto durante el deporte hiciera que fueran más frecuentemente víctimas de miradas, lo que hizo que tuvieran una mayor estigmatización percibida, lo que a su vez influyó en su autoestima).

Todos los pacientes que iban o habían ido al psicólogo tenían la sensación del que el NMCG había influido negativamente en su relación con el grupo de iguales y en su actitud frente a la vida (más tímidos). También tenían autoestima más baja y la relación con la familia estaba afectada más frecuentemente.

5.1.8.4. Influencia en actividades y estudios

En el 90% de los casos, el hecho de tener un NMCG no influía en ninguna de las actividades del paciente; las actividades más afectadas fueron las deportivas seguidas por las de ocio, sobre todo en aquellos pacientes más tímidos (posiblemente porque tienen mayor tendencia a esconder el NMCG o la cicatriz, como hemos visto).

El nivel de estudios de los afectados que habían completado su formación era superior al de la población general española, habiendo completado estudios superiores el 90%. Esto puede deberse a un sesgo de selección, ya que los pacientes entrevistados eran pacientes que habían buscado ayuda médica y/o social, lo que requiere más habilidades para la vida. En los pacientes en los que la relación con la familia estaba afectada, el nivel de estudios era más bajo. Esto se puede explicar porque el apoyo familiar mejora los resultados académicos (Roksa and Kinsley, 2019)

El ir a actividades extraescolares no influía en la relación con el grupo de iguales, pero como hemos visto antes sí que afectaba a la autoestima y en el hecho de que escondieran el NMCG/cicatriz (los que hacían deporte la tenían mayor afectación de la autoestima y tenían menor tendencia a esconder la lesión). Esto contrasta con lo descrito en la literatura hasta ahora: que el deporte mejora la autoestima global tanto en varones como en mujeres (Liu, Wu and Ming, 2015). Este contraste puede deberse a que la mejora de la autoestima general en los que practican deporte es en gran parte gracias a la mejora de la autoestima física (concretamente a la apariencia y competencia física) (Bowker, 2006; Slutzky and Simpkins, 2009), pero también se debe a la mayor aceptación por el grupo de iguales y a otros factores (Daniels and Leaper, 2006).

5.1.8.5. Influencia en la calidad de vida

El NMCG producía un impacto leve en la calidad de vida según los cuestionarios C-DLQI, DLQI y Skindex29.

El impacto en la calidad de vida evaluada con C-DLQI era mayor cuanto mayor era el PAS, en los pacientes con complicaciones postquirúrgicas y en los que la relación con la familia estaba afectada, y menor en los NMCG limitados a tronco.

El impacto en la calidad de vida evaluada con Skindex-29, al igual que con DLQI era mayor en cuanto mayor era el PAS y en los que la relación con la familia estaba afectada; pero además era mayor en las mujeres, en los que la autoestima estaba afectada y en los que las actividades estaban afectadas (sobre todo si todas sus actividades estaban afectadas).

Como las variables incluidas en el estudio de la calidad de vida explican el 51% (según el modelo de regresión con Skindex29) o el 45% (según el modelo de regresión con C-DLQI) de la variabilidad, es importante evaluar otros posibles predictores (Masnari et al., 2019) no recogidos en nuestro estudio, como estigmatización percibida o nivel socioeconómico.

Estos factores que influyen en la calidad de vida del paciente con NMCG se deberían tener en cuenta por el equipo multidisciplinar que le sigue, sobre todo por el pediatra, para valorar más detenidamente a los pacientes con mayor riesgo de afectación. De esta manera conseguiremos una detección temprana de la afectación de la calidad de vida y una intervención precoz.

5.2. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

5.2.1. Limitaciones del estudio

1. Se trata de un estudio transversal, aunque hemos realizado un seguimiento de 1-4 años en la mayoría de los pacientes. Sería interesante realizar un seguimiento más prolongado de los pacientes, evaluando la calidad de vida y la afectación psicosocial antes, durante y después de la escisión del NMCG.
2. No se han recopilado determinadas variables (histológicas, clínicas, dermatoscópicas, aspectos psicosociales...) que nos podrían haber ayudado a establecer nuevas asociaciones.
3. Se ha cometido un sesgo de selección al incluir únicamente a los pacientes que acudían al hospital o a las reuniones de pacientes, lo que puede influir en los resultados encontrados.

5.2.2. Fortalezas del estudio

Se trata del estudio de NMCG presencial (en todos los casos con historia clínica elaborada por un médico que ha entrevistado y examinado al paciente) más extenso publicado hasta el momento.

5.3. IMPLICACIONES EN LAS INVESTIGACIÓN Y EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Se hace evidente la necesidad de que todos los equipos de investigación en NMCG y asociaciones de pacientes trabajen de forma coordinada para poder realizar estudios conjuntos (a ser posible longitudinales) aún más extensos que nos permitan conocer mejor la patología: su etiopatogenia, los factores de riesgo implicados en su aparición y en sus complicaciones, su evolución, su tratamiento (indicaciones y opciones terapéuticas de elección) y su afectación a nivel psicosocial (para poder mejorarla).

6. CONCLUSIONES

En nuestro estudio, cuya muestra se puede considerar representativa de los casos de NMCG en España, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. No se han encontrado diferencias con respecto a la población general española ni con respecto a otros estudios de NMCG en cuanto a datos demográficos, antecedentes familiares y personales. Sólo destaca el hallazgo no descrito en otros estudios de antecedentes familiares en primer o segundo grado de melanoma en el 5% de los casos y de NMC > 5 cm en el 8% de los casos.

2. Con respecto a las características clínicas de los NMCG, en nuestra serie destacan los siguientes hallazgos:

- En relación a la afectación genital en los NMCG en bañador, en todos los casos estaba respetada la parte distal del pene y sólo en un caso había afectación de mucosas (labios menores). Todos los NMCG en extremidades respetaban la parte distal de los dedos y las uñas.

- Describimos el pseudofenómeno de Baykal, mucho más frecuente que el fenómeno de Baykal en nuestra serie.

- La distribución de nuestros casos es algo distinta a la de otros estudios, siendo más frecuentes los craneofaciales (no incluidos en algunos estudios) y los limitados a una extremidad. Curiosamente la afectación sólo facial es mucho menos frecuente que lo descrito en la literatura.

- La cuarta parte de los NMCG que afectaban a muslos de forma circunferencial presentaba lipoatrofia en la zona afectada del muslo.

- El número de nevus satélite no se asocia al recuento de NM en madre ni padre.

- La mayoría de los NMCG se aclaran y se hacen más rugosos y más velludos con la edad.

3. Proponemos una nueva clasificación en función de la distribución, sencilla y que creemos que no deja excluido a ningún tipo de NMCG: craneofaciales, en esclavina, en bañador, limitado a tronco con afectación predominante de cara anterior, limitado a tronco con afectación predominante de cara posterior, bañador completo y extremidad.

4. Con respecto a las complicaciones, tanto la incidencia de MNC como la de melanoma son menores que lo descrito en la literatura. Hallamos un nuevo factor de riesgo para NMC en las distribuciones en bañador y bañador completo. Pensamos que la indicación de tratamiento quirúrgico no debería basarse en la disminución del riesgo de melanoma porque éste puede aparecer en pacientes con lesiones ya extirpadas.

5. La RMN sólo está indicada en aquellos pacientes con manifestaciones sugestivas de afectación del SNC. Los hallazgos de la RMN y del estudio genético no modifican el manejo a no ser que hayan aparecido complicaciones, por lo que la realización de dichos estudios de forma estandarizada sólo sería útil con fines científicos.
6. El tratamiento quirúrgico es una opción segura en el tratamiento del NMCG y tiene un bajo impacto en la calidad de vida. Los colgajos de piel expandida fueron la técnica quirúrgica preferida en la mayoría de las localizaciones, excepto en las extremidades, donde la técnica de elección fueron los injertos de piel parcial precedidos de una matriz dérmica (Integra®). Los pacientes, padres/cuidadores y cirujanos coinciden en que el tratamiento debería iniciarse lo antes posible, a pesar de que el inicio temprano no tiene impacto en el número de cirugías, en la satisfacción del paciente con los resultados ni en la calidad de vida; aunque sí que influye de forma favorable en el nivel de satisfacción del cirujano. Los cirujanos, padres, pacientes tratados y dermatólogos, en la gran mayoría de los casos, creen que la cicatriz es estéticamente más aceptable que el NMCG. Los pacientes no tratados prefieren el NMCG a la cicatriz.
7. El láser estaría indicado únicamente para eliminar el vello de los NMCG.
8. El porcentaje de pacientes víctimas de *bullying* es superior al descrito en otros estudios, y es más frecuente en niños con NMCG más visibles y en los localizados en la cara. También es frecuente la afectación en la relación del grupo de iguales (tercera parte de los afectados) y de la autoestima (tercera parte). Llama la atención que los pacientes con NMCG tienen un nivel de estudios superior a la población general.
9. El impacto del NMCG en la calidad de vida de los afectados es bajo. Este impacto aumenta con el PAS, cuando la relación con la familia o la autoestima están afectadas, cuando influye en las actividades del paciente, cuando hay complicaciones postquirúrgicas y en mujeres. Estas variables explican la mitad de la variabilidad en la calidad de vida, por lo que es necesario evaluar otros posibles predictores no recogidos en nuestro estudio (como nivel socioeconómico o estigmatización percibida).
10. Los pacientes con NMCG deberían ser evaluados por un equipo multidisciplinar que incluya dermatólogos, cirujanos, radiólogos, pediatras, psicólogos y, en caso necesario, neurólogos. Para ello creemos que sería recomendable establecer unas guías básicas de seguimiento a nivel internacional y estimular su difusión a todas las sociedades de especialidades implicadas en el tratamiento y seguimiento de esta patología y a todas las asociaciones de pacientes con NMCG.

7. ANEXOS

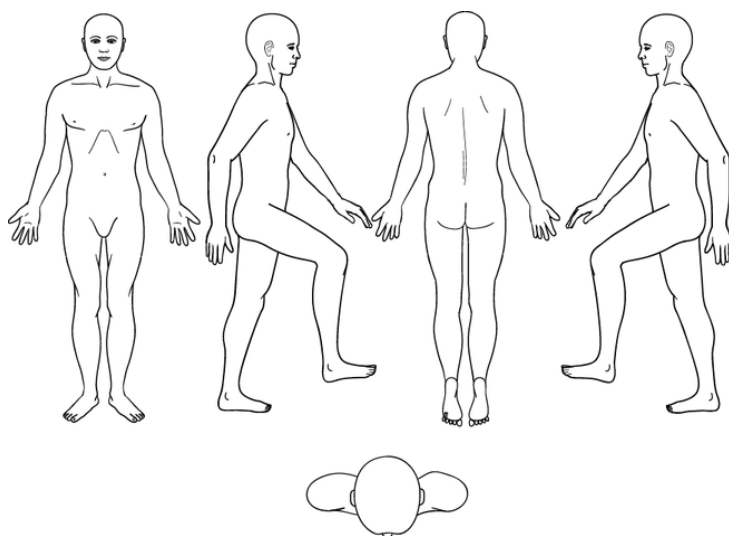
7.1. ANEXO I: ESTUDIO DE NEVUS MELANOCÍTICOS CONGÉNITOS

Nombre y Apellidos: _____ Fecha de nac.: _____
 Email: _____ Telf. Contacto: _____

1. Datos del nevus (clasificación de Krengel):

1.1. Localización del nevus principal (marcar en la tabla y sombrear en el dibujo las zonas afectadas):

Cabeza	Cara	
	Cuero cabelludo	
Tronco	Cuello	
	Hombro	
	Parte superior espalda	
	Parte media espalda	
	Parte inferior espalda	
	Mamas	
	Región pectoral	
	Abdomen	
	Flancos	
	Región genital	
	Región glútea	
Extremidades inferiores	Muslos	
	Rodillas	
	Piernas	
	Pies	
Extremidades superiores	Brazos	
	Codos	
	Antebrazos	
	Manos	



1.2. ¿Cuánto mide en su porción más larga (eje mayor)? _____ cm.

1.3. ¿Tiene nevus satélites? Sí ☐ No ☐

(S0)	
<20 (S1)	
20-50 (S2)	
>50 (S3)	

1.4. Heterogenicidad del color:

Ninguna (C0)	
Moderada (C1)	
Marcada (C2)	

1.5. Rugosidad/textura: Con el tiempo... Ha aumentado ☐ Ha disminuido ☐ Sigue igual ☐

Ninguna (R0)	
Moderada (R1)	
Marcada (R2)	

1.6. Nódulos subcutáneos:

Ninguno (N0)	
Escasos (N1)	
Muchos (N2)	

1.7. Hipertrichosis (vello):

No (H0)	
Moderada (H1)	
Marcada (H2)	

1.8. ¿Es el nevus visible para el resto de gente?

Nunca salvo desnudez ☐ Sólo en ocasiones ☐ Casi siempre ☐ Siempre ☐

1.9. Color predominante del nevus:

Rosado ☐ Marrón claro ☐ Marrón oscuro ☐ Negro ☐

1.10. Evolución del color:

No ha cambiado ☐ Se ha oscurecido ☐ Se ha aclarado ☐ Desconocido ☐

Se ha hecho más uniforme ☐ Se ha hecho más heterogéneo (manchas) ☐

1.11. Evolución del pelo:

No ha cambiado ☐ Ha aumentado ☐ Ha disminuido ☐ Desconocido ☐

Tiene más canas que el resto ☐ Menos canas ☐ No canas ☐

1.12. ¿Tiene afectación del sistema nervioso central? Sí ☐ No ☐

Melanosis intraparenquimatosa ☐ M. leptomenígea ☐ Siringomielia ☐

Hidrocefalia ☐ Malformaciones (Dandy-Walker ☐ Arnold-Chiari ☐

Tumores benignos (Ependidoma ☐ Meningioma ☐ Astrocitoma ☐ Papiloma plexos corioideos ☐ Germinoma pineal ☐

Tumores malignos (Melanoma ☐ Rabdomiosarcoma ☐ Swchanomma ☐

1.13. En caso afirmativo, ¿qué síntomas le produce?

Epilepsia ☐ Cefalea ☐ Det.cognitivo ☐ Otros _____

1.14. Aparición de nódulos proliferativos: No ☐ Sí ☐ (edad: _____ años)

1.15. Aparición de melanoma: No ☐ Sí ☐ (edad: _____ años)

1.16. Le han hecho estudio genético? Sí ☐ No ☐

¿Qué mutación tenía? NRAs codón 61 ☐ BRAF ☐ Otra _____

2. Antecedentes personales y familiares:

2.1. Fototipo de los padres (ver test adjunto)

Padre: _____ Madre: _____

2.2. Fototipo del niño (ver test adjunto): _____

2.3. Color de pelo: Marrón/Negro ☐ Rubio ☐ Pelirrojo ☐

2.4. Color de ojos: Marrón/Negro ☐ Azul/Gris/Verde ☐

2.5. Pecas: Sí ☐ No ☐

2.6. ¿Tiene otras lesiones en la piel? Sí ☐ No ☐

Nevus azul ☐ Malf. capilar ☐ Hemangioma ☐ Mancha café con leche ☐

Otros: _____ Localización: _____

2.7. Estatura:

Inferior a padres (o hermanos a su edad) ☐ Igual o superior a padres ☐

2.8. Nº de nevus melanocíticos en brazo materno: _____

2.9. Nº de nevus melanocíticos en brazo paterno: _____

2.10. ¿Algún familiar ha tenido nevus congénito? Sí ☐ No ☐

En caso afirmativo, especifique quién (e.g. abuelo materno): _____

2.11. ¿Algún familiar ha tenido melanoma? Sí ☐ No ☐

En caso afirmativo, especifique quién (e.g. hermana del padre): _____

2.12. Enfermedades maternas: _____

2.13. Enfermedades paternas: _____

2.14. Enfermedades del niño: _____

2.15. Concepción:

Natural ☐ Inseminación ☐ FIV ☐ ICSI ☐

2.15. ¿Embarazo múltiple? Sí ☐ (2 ☐ 3 ☐ >3 ☐ No ☐

2.16. ¿La madre había tenido algún embarazo previo? Sí ☐ No ☐

2.17 Durante el embarazo:

Diabetes gestacional ☐ Hipertensión ☐ Tabaco ☐ Alcohol ☐

Fármacos ☐ ¿Cuál? _____ Infección ☐ ¿Cuál? _____

Otros: _____

2.18. Edad de la madre en el momento del parto: _____ años.

2.19. Edad del padre en el momento del parto: _____ años.

2.20. Edad gestacional: _____ semanas.

2.21. Parto:

Normal ☐ Cesárea ☐ Instrumental ☐ (fórceps ☐ espátulas ☐ ventosa ☐)

3. Manifestaciones clínicas:

3.1. ¿Presenta sudoración en la zona del nevus? Sí ☐ No ☐

En caso negativo, ¿cree que lo compensa de alguna manera? Sí ☐ No ☐

¿Cómo? Aumento de sudoración ☐ o sobrecalentamiento ☐ en otras áreas del cuerpo

3.2. La zona del nevus, en comparación con la piel de alrededor, suele estar...

Más caliente ☐ A igual temperatura ☐ Más fría ☐

3.3. ¿Picor en las lesiones? Nunca ☐ A veces ☐ Frecuentemente ☐ Siempre ☐

3.4. Otros síntomas:

Sequedad ☐ Tirantez ☐ Escozor ☐ Dolor ☐ Sangrado ☐ Otros: _____

3.5. En la cicatriz nota algún síntoma: No ☐

Picor ☐ (Nunca ☐ A veces ☐ Frecuentemente ☐ Siempre ☐)

Dolor ☐ (Nunca ☐ A veces ☐ Frecuentemente ☐ Siempre ☐)

Sequedad ☐ Tirantez ☐ Escozor ☐ Sangrado ☐ Otros: _____

4. Tratamiento:

4.1. ¿Alguna vez se ha realizado algún tratamiento? Sí ☐ No ☐

En caso afirmativo, señale el tipo de tratamiento:

4.2. Cirugía para extirpar el nevus:

Sí ☐ (nº total de veces: _____, edad 1ª cirugía _____, edad última cirugía _____) No ☐

De éstas:

- Colocación de expansores..... Sí ☐ (nº veces: _____) No ☐
- Realización de injerto..... Sí ☐ (nº veces: _____) No ☐
- Colocación de sustituto dérmico (Integra)..... Sí ☐ (nº veces: _____) No ☐
- ¿Por qué razón se realizó la extirpación? (indique motivo principal marcando con una X)

Estético	
Disminución de la carga tumoral	
Nódulos	
Melanoma	
Otros (indique cuál)	

- Nivel de satisfacción con los resultados (valorar según la escala a continuación)*: _____

*Escala de satisfacción del área intervenida:

- 5 Ha empeorado de forma muy intensa desde que comenzó el tratamiento y le incapacita para las actividades cotidianas
- 4 Ha empeorado muy considerablemente desde que comenzó el tratamiento
- 3 Ha empeorado considerablemente desde que comenzó el tratamiento
- 2 Ha empeorado levemente desde que comenzó el tratamiento
- 1 Ha empeorado muy levemente desde que comenzó el tratamiento
- 0 No ha presentado cambios desde que comenzó el tratamiento
- 1 Ha mejorado muy levemente desde que comenzó el tratamiento
- 2 Ha mejorado levemente desde que comenzó el tratamiento
- 3 Ha mejorado considerablemente desde que comenzó el tratamiento
- 4 Ha mejorado muy considerablemente desde que comenzó el tratamiento
- 5 La lesión desapareció por completo desde que comenzó el tratamiento.

4.3. Complicaciones de la cirugía:

- Cicatriz ... hipertrófica ☐ ...queloide ☐ ... inestética ☐
(¿Tras qué cirugía?: Expansores ☐ Injerto ☐ Integra ☐)
- Infección No ☐ Sí ☐ (Expansores ☐ Injerto ☐ Integra ☐)
- Dehiscencia No ☐ Sí ☐ (Expansores ☐ Injerto ☐ Integra ☐)
- Una vez extirpado, ¿le ha vuelto a aparecer el nevus/pigmento? Sí ☐ No ☐
En caso afirmativo, ¿Cuánto tiempo tardó en volver a aparecer? _____ años

4.4. Cirugía para reparar la cicatriz: Sí ☐ No ☐

Edad: _____ Nivel de satisfacción: _____

4.5. Curetaje ☐/Dermabrisión ☐/Dermatomo ☐

Edad: _____ Nivel de satisfacción: _____

4.6. Láser: Sí ☐ No ☐

Láser no selectivo (CO2 ☐ CO2 fraccionado ☐ Erb:YAG ☐)

Láser Q-switched (Nd:YAG Q-switch ☐ Ruby Q-switch ☐ Alejandrita Q-switch ☐)

Láser de depilación (Alejandrita ☐ Diodo ☐ o IPL ☐)

Edad 1ª sesión: _____ Edad última sesión: _____

¿Ha terminado el tratamiento con láser? Sí ☐ No ☐

Nivel de satisfacción: _____

4.7. Respuesta al láser:

No ☐ Aclaramiento parcial ☐ Aclaramiento total ☐ Eliminación del vello ☐

4.8. Complicaciones del láser:

- Cicatriz ... hipertrófica ☐ ...hipotrófica (deprimida) ☐ ... hipopigmentada (más clara) ☐ ... hiperpigmentada (más oscura) ☐
- Infección Sí ☐ No ☐
- Una vez tratado, ¿le ha vuelto a aparecer el nevus/pigmento? Sí ☐ No ☐
- En caso afirmativo, ¿Cuánto tiempo tardó en volver a aparecer? _____ años
- 4.9. Tratamiento completado: Sí ☐ No ☐
- 4.10. ¿Proporción de nevus extirpado?
- Nada ☐ Menos de la mitad ☐ Más de la mitad ☐ Entero ☐
- 4.11. Nivel de satisfacción global de todos los tratamientos realizados: _____
- 4.12. Si volvieses atrás, realizarías el mismo tratamiento: Sí ☐ No ☐
- 4.13. Si volvieran atrás, empezarían (opinión padres):
- Cuanto antes ☐ Esperar a que pueda decidir el niño ☐ Esperar a vida adulta ☐
- 4.14. Si volvieses atrás, empezarías (opinión hijos):
- Cuanto antes ☐ Esperar a que pueda decidir el niño ☐ Esperar a vida adulta ☐
- 4.15. ¿Influyó tu decisión en la realización del tratamiento seguido?
- No (era pequeño) ☐ No me dejaron decidir ☐ Parcialmente ☐ Totalmente ☐
- 4.16.Cuál crees que es mejor, el nevus o la cicatriz...
- ... para vosotros? Nevus ☐ Cicatriz ☐
- ... aceptado socialmente? Nevus ☐ Cicatriz ☐ Da igual ☐

5. Seguimiento:

- 5.1. ¿Quién es el encargado de realizar el seguimiento en casa?
- Padre ☐ Madre ☐ Hijo ☐ (edad desde que lo realiza: _____ años) Otro ☐
- 5.2. ¿Cada cuánto tiempo (aproximadamente) va a revisión del nevus melanocítico?
- _____ meses
- 5.3. En qué consiste:
- Exploración física cutánea ☐
- Exploración neurológica ☐
- Dermatoscopia ☐
- Fotografías clínicas ☐
- Biopsia cutánea ☐
- Ecografía ☐
- Resonancia magnética ☐
- 5.4. ¿Qué especialistas le siguen?
- Dermatólogo ☐ Cirujano ☐ Pediatra ☐ Neurólogo ☐ Psicólogo ☐

6. Aspectos psicosociales:

- 6.1. ¿Cree que el hecho de tener un nevus melanocítico congénito ha afectado a la relación con el grupo de iguales?
- Nada ☐ Poco ☐ Bastante ☐ Mucho ☐
- 6.2. ¿Cree que el hecho de tener un nevus melanocítico congénito ha afectado a la relación con la familia?
- Nada ☐ Poco ☐ Bastante ☐ Mucho ☐
- 6.3. ¿Ha dejado alguna vez de realizar actividades (deportes, ir a la playa, excursiones...) por evitar que le viesen el nevus? ¿Cree que el nevus melanocítico limita las actividades de su vida diaria? Sí ☐ No ☐
- Si la respuesta es sí, qué tipo de actividades.
- Deportivas ☐ Sociales ☐ Académicas ☐ Laborales ☐
- 6.4. En el momento actual, realiza actividades extraescolares:
- No ☐ Deportes ☐ Otras actividades extraescolares (música, baile...) ☐

6.5. ¿Cree que el hecho de tener un nevus melanocítico congénito ha afectado a su autoestima?

Nada ☐ Poco ☐ Bastante ☐ Mucho ☐
 Haciendo que ... mejore ☐ ... empeore ☐ ... no ha afectado ☐

6.6. ¿Cree que el hecho de presentar un nevus ha influido en su actitud frente a la vida? Sí ☐ (tímido ☐ seguro ☐ emprendedor ☐) No ☐

Si la respuesta es Sí, ha sido... Negativamente ☐ Positivamente ☐

6.7. ¿Has sufrido bullying?: Sí ☐ No ☐

6.8. ¿Cuánto ha afectado el nevus a su rendimiento académico/actividad laboral?

Nada ☐ Poco ☐ Bastante ☐ Mucho ☐
 Haciendo que ... mejore ☐ ... empeore ☐ ... no ha afectado ☐

6.9. Nivel de estudios:

	Sí	No	Cursando actualmente	Observaciones
Graduado en ESO				
Título de Bachillerato				
Enseñanza de grado medio				
Enseñanza de grado superior				
Título universitario				

7. Calidad de vida:

7.1. Rellene los formularios de calidad de vida adjuntos:

- Si su hijo tiene 5 años o menos, rellene el cuestionario C-DLQI.
- Si tiene entre 5 y 16 años, su hijo debe rellenar el cuestionario C-DLQI y el Skindex-29.
- Si es mayor de 16 años, debe rellenar los DLQI y Skindex-29.

Yo _____ con DNI _____ autorizo a que se utilicen los datos recogidos en esta encuesta exclusivamente con fines científicos.

Madrid, a ____ de _____ de 2017

Fdo: _____

Muchas gracias por su ayuda.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adameyko, I. *et al.* (2009) 'Schwann Cell Precursors from Nerve Innervation Are a Cellular Origin of Melanocytes in Skin', *Cell*, 139(2), pp. 366–379. doi: 10.1016/j.cell.2009.07.049.
- Agero, A. L. C. *et al.* (2005) 'Asymptomatic neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi: A study of cases from an Internet-based registry', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(6), pp. 959–965. doi: 10.1016/j.jaad.2005.07.046.
- Akyunus, M., Gençöz, T. and Aka, B. T. (2019) 'Age and sex differences in basic personality traits and interpersonal problems across young adulthood', *Current Psychology*. Springer New York LLC, pp. 1–10. doi: 10.1007/s12144-019-0165-z.
- Al-Hadithy, N., Al-Nakib, K. and Quaba, A. (2012) 'Outcomes of 52 patients with congenital melanocytic naevi treated with UltraPulse Carbon Dioxide and Frequency Doubled Q-Switched Nd-Yag laser', *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. Churchill Livingstone, 65(8), pp. 1019–1028. doi: 10.1016/j.bjps.2012.03.003.
- Alikhan, A., Ibrahimi, O. A. and Eisen, D. B. (2012) 'Congenital melanocytic nevi: Where are we now?: Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis', *Journal of the American Academy of Dermatology*, pp. 495.e1–17. doi: 10.1016/j.jaad.2012.06.023.
- Ambros T, Furian R, R. F. (2011) 'The development of two different malignancies in a patient with large congenital melanocytic nevus.', *Pediatric Dermatology*, 28(6), pp. 729–31. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.08.020.
- Amir J, Metzker A and Nitzan M (1982) 'Giant pigmented nevus occurring in one identical twin.', *Archives of dermatology*, 118(3), pp. 188–189. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7199895/> (Accessed: 8 December 2020).
- Antonyshyn, O. *et al.* (1988) 'Tissue expansion in head and neck reconstruction.', *Plastic and reconstructive surgery*, 82(1), pp. 58–68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3380926> (Accessed: 2 June 2019).
- Appleton, P. L. *et al.* (1994) 'The self-concept of young people with spina bifida: a population-based study.', *Developmental medicine and child neurology*, 36(3), pp. 198–215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8138069> (Accessed: 7 July 2019).
- Arad, E. and Zuker, R. M. (2014) 'The shifting paradigm in the management of giant congenital melanocytic nevi: Review and clinical applications', *Plastic and Reconstructive Surgery*, 133(2), pp. 367–376. doi: 10.1097/01.prs.0000436852.32527.8a.
- Arneja, J. S. and Gosain, A. K. (2009) 'Giant congenital melanocytic nevi', *Plastic and Reconstructive Surgery*, 124(SUPPL. 1), pp. 1–13. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181ab11be.
- August, P. J., Ferguson, J. E. and Madan, V. (2011) 'A study of the efficacy of carbon dioxide and pigment-specific lasers in the treatment of medium-sized congenital melanocytic naevi', *British Journal of Dermatology*, 164(5), pp. 1037–1042. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10236.x.
- Bae, J. M. *et al.* (2007) 'Schwannoma coexisting with giant congenital melanocytic nevus: Is it coincidence?', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 56(5), pp. S111–S112. doi: 10.1016/j.jaad.2006.07.033.

- Bahrami, A. and Barnhill, R. L. (2018) 'Pathology and genomics of pediatric melanoma: A critical reexamination and new insights', *Pediatric Blood and Cancer*, 65(2), pp. 1–9. doi: 10.1002/pbc.26792.
- Baltres, A. *et al.* (2019) 'Malignant melanoma with areas of rhabdomyosarcomatous differentiation arising in a giant congenital nevus with RAF1 gene fusion', *Pigment Cell and Melanoma Research*, 32(5), pp. 708–713. doi: 10.1111/pcmr.12785.
- Barysch, M. J. *et al.* (2014) 'Coexpression of SOX10/CD271 (p75^{NTR}) and α -Galactosidase in Large to Giant Congenital Melanocytic Nevi of Pediatric Patients', *Dermatopathology*, 1(1), pp. 35–46. doi: 10.1159/000362490.
- Bastian, B. C. *et al.* (2002) 'Genetic changes in neoplasms arising in congenital melanocytic nevi: Differences between nodular proliferations and melanomas', *American Journal of Pathology*, 161(4), pp. 1163–1169. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64393-3.
- Basu, D. *et al.* (2018) 'The dual PI3K/mTOR inhibitor omipalisib/GSK2126458 inhibits clonogenic growth in oncogenically-transformed cells from neurocutaneous melanocytosis', *Cancer Genomics and Proteomics*, 15(4), pp. 239–248. doi: 10.21873/cgp.20082.
- Bauer, BS; Few, JW; Chavez, CD; Galiano, R. (2001) 'The role of tissue expansion in the management of large congenital pigmented nevi of the forehead in the pediatric patient.', *Plastic and Reconstructive Surgery*, 107(3), pp. 668–675.
- Bauer, B. S., Margulis, A. and Adler, N. (2009) 'Congenital melanocytic nevi of the eyelids and periorbital region', *Plastic and Reconstructive Surgery*, 124(4), pp. 1273–1283. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181b5a58d.
- Bauer, J. and Bastian, B. C. (2006) 'Distinguishing melanocytic nevi from melanoma by DNA copy number changes_ comparative genomic hybridization as a research and diagnostic tool - Bauer - 2006 - Dermatologic Therapy - Wiley Online Library', *Dermatologic Therapy*, 19(1), pp. 40–49.
- Baykal, C. *et al.* (2015) 'Large Congenital Melanocytic Nevus on the Breast Sparing the Nipple and Areola', *Pediatric Dermatology*, 32(4), pp. 514–517. doi: 10.1111/pde.12610.
- Baykal, C. (2017) 'Evaluation of the umbilical sparing phenomenon of large congenital melanocytic nevi in a large case series', *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 15(11), pp. 1139–1141. doi: 10.1111/ddg.13292.
- Bekiesinska-Figatowska, M. *et al.* (2014) 'Neurocutaneous melanosis in children with giant congenital melanocytic nevi', *Clinical Imaging*, 38(2), pp. 79–84. doi: 10.1016/j.clinimag.2013.10.001.
- Bekiesińska-Figatowska, M. *et al.* (2016) 'Age related changes in brain MR appearance in the course of neurocutaneous melanosis', *European Journal of Radiology*, 85(8), pp. 1427–1431. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.05.014.
- Bellier-Waast, F. *et al.* (2008) 'Prise en charge chirurgicale des naevi géants congénitaux : quel retentissement psychosocial sur l'enfant et son entourage ?', *Annales de Chirurgie Plastique et Esthétique*, 53(5), pp. 408–414. doi: 10.1016/j.anplas.2007.10.002.
- Bennett, D. C. (2003) 'Human melanocyte senescence and melanoma susceptibility

- genes', *Oncogene*. Nature Publishing Group, 22(20), pp. 3063–3069. doi: 10.1038/sj.onc.1206446.
- Berg, P. and Lindelöf, B. (2002a) 'Congenital nevocytic nevi: Follow-up of a Swedish Birth Register sample regarding etiologic factors, discomfort, and removal rate', *Pediatric Dermatology*, 19(4), pp. 293–297. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00086.x.
- Berg, P. and Lindelöf, B. (2002b) 'Congenital nevocytic nevi: Follow-up of a Swedish Birth Register sample regarding etiologic factors, discomfort, and removal rate', *Pediatric Dermatology*, 19(4), pp. 293–297. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00086.x.
- Besaratinia, A. and Tommasi, S. (2014) 'Epigenetics of human melanoma : promises and challenges', *journal of molecular cell biology*, 6(5), pp. 356–367.
- Bett, B. J. (2006) 'Large or multiple congenital melanocytic nevi: Occurrence of neurocutaneous melanocytosis in 1008 persons', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54(5), pp. 767–777. doi: 10.1016/j.jaad.2005.10.040.
- Bhagwat, P. V. *et al.* (2009) 'Giant congenital melanocytic nevus (bathing trunk nevus) associated with lipoma and neurofibroma: Report of two cases', *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 75(5), pp. 495–498. doi: [10.4103/0378-6323.55394](https://doi.org/10.4103/0378-6323.55394) [pii]10.4103/0378-6323.55394 [doi].
- Bittencourt, F. V. *et al.* (2000a) 'Large Congenital Melanocytic Nevi and the Risk for Development of Malignant Melanoma and Neurocutaneous Melanocytosis', *PEDIATRICS*, 106(4), pp. 736–41. doi: 10.1542/peds.106.4.736.
- Bittencourt, F. V. *et al.* (2000b) 'Large Congenital Melanocytic Nevi and the Risk for Development of Malignant Melanoma and Neurocutaneous Melanocytosis', *Pediatrics*, 106(4), pp. 736–741. doi: 10.1542/peds.106.4.736.
- Boespflug, A. *et al.* (2017) 'Treatment of NRAS-mutated advanced or metastatic melanoma: rationale, current trials and evidence to date.', *Therapeutic advances in medical oncology*. SAGE Publications, 9(7), pp. 481–492. doi: 10.1177/1758834017708160.
- Bowen, A. R. *et al.* (2015) 'Benign melanocytic lymph node deposits in the setting of giant congenital melanocytic nevi: the large congenital nodal nevus', *Journal of Cutaneous Pathology*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 42(11), pp. 832–839. doi: 10.1111/cup.12580.
- Bowker, A. (2006) 'The relationship between sports participation and self-esteem during early adolescence', *Canadian Journal of Behavioural Science*, pp. 214–229. doi: 10.1037/cjbs2006009.
- Bradley, R. H. and Corwyn, R. F. (2002) 'Socioeconomic Status and Child Development', *Annual Review of Psychology*, 53(1), pp. 371–399. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135233.
- Busam, K. J. *et al.* (2017) 'Reduced H3K27me3 Expression is Common in Nodular Melanomas of Childhood Associated with Congenital Melanocytic Nevi but Not in Proliferative Nodules', *American Journal of Surgical Pathology*, 41(3), pp. 396–404. doi: 10.1097/PAS.0000000000000769.
- Cantu, J. M. *et al.* (1973) 'Discordance for giant pigmented nevi in monozygotic twins.', *Annales de genetique*, 16(4), pp. 289–92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4544096> (Accessed: 19 February 2019).

- Castilla, E. E., da Graça Dutra, M. and Orioli-Parreiras, I. M. (1981) 'Epidemiology of congenital pigmented naevi: I. Incidence rates and relative frequencies.', *The British journal of dermatology*, 104(3), pp. 307–15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7213564> (Accessed: 22 September 2018).
- Charbel, C. *et al.* (2014) 'NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi', *Journal of Investigative Dermatology*, 134(4), pp. 1067–1074. doi: 10.1038/jid.2013.429.
- Chong, S. J. *et al.* (2005) 'Treatment of congenital nevomelanocytic nevi with the CO2 and Q-switched alexandrite lasers.', *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 31(5), pp. 518–21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15962733> (Accessed: 5 June 2019).
- Chren, M. M. (2012) 'The Skindex Instruments to Measure the Effects of Skin Disease on Quality of Life', *Dermatologic Clinics*. NIH Public Access, pp. 231–236. doi: 10.1016/j.det.2011.11.003.
- Christman, M. P. *et al.* (2014) 'Rhabdomyosarcoma arising in a giant congenital melanocytic nevus', *Pediatric Dermatology*, 31(5), pp. 584–587. doi: 10.1111/pde.12359.
- Clarke, A. *et al.* (2013) *CBT for appearance anxiety : psychosocial interventions for anxiety due to visible difference*. 1st edn. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell. Available at: <https://www.wiley.com/en-us/CBT+for+Appearance+Anxiety%3A+Psychosocial+Interventions+for+Anxiety+due+to+Visible+Difference-p-9781118523421> (Accessed: 17 June 2019).
- Clemmensen, O. J. and Kroon, S. (1988) 'The histology of "congenital features" in early acquired melanocytic nevi.', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 19(4), pp. 742–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3183097> (Accessed: 21 September 2018).
- Corcoran, J. and Bauer, B. S. (2005a) 'Management of large melanocytic nevi in the extremities.', *Journal of Craniofacial Surgery*, 16(5), pp. 877–885.
- Corcoran, J. and Bauer, B. S. (2005b) 'Management of large melanocytic nevi in the extremities.', *The Journal of craniofacial surgery*, 16(5), pp. 877–85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16192876> (Accessed: 2 June 2019).
- Cousin-Verhoest, S. *et al.* (2012) 'Exérèse des nævus congénitaux géants : Jusqu'où aller avec la chirurgie?', *Annales de Chirurgie Plastique et Esthétique*. Elsevier Masson SAS, 57(2), pp. 177–182. doi: 10.1016/j.anplas.2011.10.005.
- Coyne, I. (2015) 'Families and health-care professionals' perspectives and expectations of family-centred care: Hidden expectations and unclear roles', *Health Expectations*, 18(5), pp. 796–808. doi: 10.1111/hex.12104.
- Cramer, S. F. and Fesyuk, A. (2012) 'On the development of neurocutaneous units - Implications for the histogenesis of congenital, acquired, and dysplastic nevi', *American Journal of Dermatopathology*, 34(1), pp. 60–81. doi: 10.1097/DAD.0b013e31822d071a.
- Daniels, E. and Leaper, C. (2006) 'A longitudinal investigation of sport participation, peer acceptance, and self-esteem among adolescent girls and boys', *Sex Roles*, 55(11–12), pp. 875–880. doi: 10.1007/s11199-006-9138-4.
- Dawson, H. A., Atherton, D. J. and Mayou, B. (1996) 'A prospective study of

congenital melanocytic naevi: progress report and evaluation after 6 years.’, *The British journal of dermatology*, 134(4), pp. 617–23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8733360/> (Accessed: 2 December 2020).

DeDavid, M. *et al.* (1996) ‘Neurocutaneous melanosis: clinical features of large congenital melanocytic nevi in patients with manifest central nervous system melanosis.’, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 35(4), pp. 529–38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8859278> (Accessed: 10 February 2019).

Dong, W. *et al.* (2020) ‘Two-stage surgical treatment of giant congenital melanocytic nevus around the auricle’, *Journal of Cosmetic Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd, 19(12), pp. 3315–3322. doi: 10.1111/jocd.13416.

Duke, D. *et al.* (1999) ‘Treatment of benign and atypical nevi with the normal-mode ruby laser and the Q-switched ruby laser: clinical improvement but failure to completely eliminate nevomelanocytes.’, *Archives of dermatology*, 135(3), pp. 290–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10086450> (Accessed: 5 June 2019).

Eggen, C. A. M. *et al.* (2017) ‘Laser treatment of congenital melanocytic nevi: a systematic review’, *British Journal of Dermatology*, pp. 369–383. doi: 10.1111/bjd.16094.

Elisabeth Wramp, M. *et al.* (2017) ‘Krankheitsverlauf, medizinische Versorgung und Lebensqualität von Patienten mit kongenitalen melanozytären Nävi – Auswertung des deutschsprachigen KMN-Registers’, *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 15(2), pp. 159–167. doi: 10.1111/ddg.12835.

Endomba FT, Mbega CR, Tochie JN, P. S. (2018) ‘Giant congenital melanocytic nevus in a Cameroonian child: A case report’, *Journal of Medical Case Reports*. Journal of Medical Case Reports, 12(1), pp. 10–13. doi: 10.1186/s13256-018-1707-y LK - <http://limo.libis.be/resolver?&sid=EMBASE&issn=17521947&id=doi:10.1186%2Fs13256-018-1707-y&atitle=Giant+congenital+melanocytic+nevus+in+a+Cameroonian+child%3A+A+case+report&stitle=J.+Med.+Case+Rep.&title=Journal+of+Medical+Case+Reports&volume=12&issue=1&spage=&epage=&aulast=Endomba&aufirst=Francky+Teddy&auinit=F.T.&aufull=Endomba+F.T.&coden=&isbn=&pages=-&date=2018&auinit1=F&auinitm=T>

Erickson, C. a and Goins, T. L. (1995) ‘Avian neural crest cells can migrate in the dorsolateral path only if they are specified as melanocytes.’, *Development*, 121(3), pp. 915–24.

Etchevers, H. C. (2014) ‘Hiding in plain sight: Molecular genetics applied to giant congenital melanocytic nevi’, *Journal of Investigative Dermatology*. Elsevier Masson SAS, 134(4), pp. 879–882. doi: 10.1038/jid.2013.531.

Feingold, A. (1994) ‘Gender differences in personality: A meta-analysis.’, *Psychological Bulletin*. American Psychological Association (APA), 116(3), pp. 429–456. doi: 10.1037/0033-2909.116.3.429.

Feins, N. R., Rubin, R. and Borger, J. A. (1982) ‘Ambulatory serial excision of giant nevi.’, *Journal of pediatric surgery*, 17(6), pp. 851–3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6761419> (Accessed: 2 June 2019).

Feng, J. *et al.* (2005) ‘Life-threatening blood loss from scratching provoked by pruritus

in the bulky perineal nevocytoma variant of giant congenital melanocytic nevus in a child', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(2 SUPPL.), pp. 139–142. doi: 10.1016/j.jaad.2004.12.040.

Fledderus, A. C. *et al.* (2020) 'Outcomes and measurement instruments used in congenital melanocytic naevi research: A systematic review', *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. Churchill Livingstone, pp. 703–715. doi: 10.1016/j.bjps.2019.11.023.

Foster, R. D. *et al.* (2001) 'Giant congenital melanocytic nevi: the significance of neurocutaneous melanosis in neurologically asymptomatic children.', *Plastic and Reconstructive Surgery*, 107(4), pp. 933–941. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11252085> (Accessed: 8 October 2018).

Frieden, I. J., Williams, M. L. and Barkovich, A. J. (1994) 'Giant congenital melanocytic nevi: brain magnetic resonance findings in neurologically asymptomatic children.', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 31(3 Pt 1), pp. 423–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8077466> (Accessed: 10 February 2019).

Fujiwara M, Nakamura Y, F. H. (2008) 'Treatment of giant congenital nevus of the back by convergent serial excision', *The Journal of Dermatology*, 35(9), pp. 608–610. doi: 10.1111/j.1346-8138.2008.00534.x.

Garrido, M. C. *et al.* (2018) 'Proliferating Neurocristic Hamartoma Arising in a Giant Congenital Nevus : Comparative Genomic Hybridization Findings', *American Journal of Dermatopathology*, 40(11), pp. 1–5.

Gerger, A. *et al.* (2009) 'In vivo confocal laser scanning microscopy in the diagnosis of melanocytic skin tumours', *British Journal of Dermatology*, 160(3), pp. 475–481. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08995.x.

Gonzalez Ruiz, Y. and López Gutiérrez, J. C. (2017) 'Multiple Tissue Expansion for Giant Congenital Melanocytic Nevus', *Annals of Plastic Surgery*, 79(6), pp. e37–e40. doi: 10.1097/SAP.0000000000001215.

Gosain, A. K. *et al.* (2001) 'Giant congenital nevi: a 20-year experience and an algorithm for their management.', *Plastic and reconstructive surgery*, 108(3), pp. 622–36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11698832> (Accessed: 2 June 2019).

Graham, A. *et al.* (1999) 'Maternal and child constitutional factors and the frequency of melanocytic naevi in children', *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 13(3), pp. 316–324. doi: 10.1046/j.1365-3016.1999.00189.x.

Grevelink, J. M. *et al.* (1997) 'Clinical and histological responses of congenital melanocytic nevi after single treatment with Q-switched lasers.', *Archives of dermatology*, 133(3), pp. 349–53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9080896> (Accessed: 4 June 2019).

Gu, C. *et al.* (2018) 'An alternative strategy treated giant congenital melanocytic nevi with epidermis and superficial dermis of the lesions', *Medicine (United States)*, 97(4), pp. 1–5. doi: 10.1097/MD.00000000000009725.

Guégan, S. *et al.* (2016) 'Varying proliferative and clonogenic potential in NRAS-mutated congenital melanocytic nevi according to size', *Experimental Dermatology*, 25(10), pp. 789–796. doi: 10.1111/exd.13073.

- Gur, E. and Zuker, R. M. (2000) 'Complex facial nevi: A surgical algorithm', *Plastic and Reconstructive Surgery*, 106(1), pp. 25–35. doi: 10.1097/00006534-200007000-00005.
- Hale, E. K. K. *et al.* (2005) 'Association of melanoma and neurocutaneous melanocytosis with large congenital melanocytic naevi — results from the NYU – LCMN registry', *British Journal of Dermatology*, 152(3), pp. 512–517. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06316.x.
- Haliasos, E. C. *et al.* (2013) 'Dermoscopy for the pediatric dermatologist part III: Dermoscopy of melanocytic lesions', *Pediatric Dermatology*, 30(3), pp. 281–293. doi: 10.1111/pde.12041.
- Happle, R. (2010) 'Giant melanocytic nevus may be explained as a superimposed patchy manifestation of a polygenic trait', *Dermatology*. *Dermatology*, pp. 30–33. doi: 10.1159/000278229.
- Happle, R. (2017) 'The Bork-Baykal phenomenon: a revised eponymic designation for the sparing of nipple and areola in large melanocytic nevi involving the breast', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(4), pp. e214–e214. doi: 10.1111/jdv.13972.
- Happle, R. and Salhi, A. (2016) 'Do Giant Melanocytic Naevi Tend to Spare the Umbilicus?', *Acta Dermato Venereologica*, 96(7), pp. 998–999. doi: 10.2340/00015555-2442.
- Hassanein, A. H., Rogers, G. F. and Greene, A. K. (2015) 'Management of challenging congenital melanocytic nevi: Outcomes study of serial excision', *Journal of Pediatric Surgery*. Elsevier Inc., 50(4), pp. 613–616. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.08.020.
- Hawryluk, E. B. *et al.* (2020) 'A retrospective multicenter study of fatal pediatric melanoma', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc., 83(5), pp. 1274–1281. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.1010.
- Hernandez-Martin, A. *et al.* (2007) 'Ulcerated sclerotic giant congenital melanocytic naevus: Case report and review of the literature', *Clinical and Experimental Dermatology*, 32(5), pp. 529–532. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02433.x.
- Van Houten, A. H., Van Dijk, M. C. R. F. and Schuttelaar, M. L. A. (2010) 'Proliferative nodules in a giant congenital melanocytic nevus-case report and review of the literature', *Journal of Cutaneous Pathology*, 37(7), pp. 764–776. doi: 10.1111/j.1600-0560.2009.01431.x.
- Huang, J. M. and Chikeka, I. (2019) 'Melanocytic Nevi and the Genetic and Epigenetic Control of Oncogene-Induced Senescence', *Dermatologic Clinics*. Elsevier Inc, 35(1), pp. 85–93. doi: 10.1016/j.det.2016.08.001.
- Ibrahimi, O. A., Alikhan, A. and Eisen, D. B. (2012) 'Congenital melanocytic nevi: Where are we now?: Part II. Treatment options and approach to treatment', *Journal of the American Academy of Dermatology*. American Academy of Dermatology, Inc., 67(4), pp. 515.e1-515.e13. doi: 10.1016/j.jaad.2012.06.022.
- Illig, L. *et al.* (1985) 'Congenital nevi less than or equal to 10 cm as precursors to melanoma. 52 cases, a review, and a new conception.', *Archives of dermatology*, 121(10), pp. 1274–81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4037820> (Accessed: 22 September 2018).
- Ilyas, E. N. *et al.* (2004) 'Rhabdomyosarcoma arising in a giant congenital melanocytic

- nevus.', *Cutis*, 73(1), pp. 39–43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14964630> (Accessed: 14 February 2019).
- Imayama, S. and Ueda, S. (1999) 'Long- and short-term histological observations of congenital nevi treated with the normal-mode ruby laser.', *Archives of dermatology*, 135(10), pp. 1211–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10522668> (Accessed: 4 June 2019).
- Ingordo, V. *et al.* (2006) 'Dermoscopic Features of Congenital Melanocytic Nevus and Becker Nevus in an Adult Male Population: An Analysis with a 10-Fold Magnification', *Dermatology*, 212(4), pp. 354–360. doi: 10.1159/000092286.
- Itin, P. H. and Lautenschlager, S. (1998) 'Lower and upper extremity atrophy associated with a giant congenital melanocytic nevus', *Pediatric Dermatology*, 15(4), pp. 287–289. doi: 10.1046/j.1525-1470.1998.1998015287.x.
- Johnson, D. B. *et al.* (2015) 'Impact of NRAS mutations for patients with advanced melanoma treated with immune therapies.', *Cancer immunology research*. NIH Public Access, 3(3), pp. 288–295. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0207.
- Juan, J. *et al.* (2014) 'Diminished WNT → β -Catenin → c-MYC Signaling Is The Trigger for Growth Arrest of BRAF V600E -Induced Benign Lung Tumors', (415), pp. 561–575. doi: 10.1101/gad.233627.113.6.
- Kadonaga, J. N. and Frieden, I. J. (1991) 'Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature.', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 24(5 Pt 1), pp. 747–55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1869648> (Accessed: 10 February 2019).
- Kim, M. J., Lee, D. H. and Park, D. H. (2020) 'Multifactorial analysis of the surgical outcomes of giant congenital melanocytic Nevi: Single versus serial tissue expansion', *Archives of Plastic Surgery*. Korean Society of Plastic and Reconstructive Surgeons, 47(6), pp. 551–558. doi: 10.5999/aps.2020.01494.
- Kinsler, V. *et al.* (2012) 'The face in congenital melanocytic nevus syndrome', *American Journal of Medical Genetics Part A*. Wiley-Blackwell, 158A(5), pp. 1014–1019. doi: 10.1002/ajmg.a.34217.
- Kinsler, V. A. *et al.* (2008) 'Complications of congenital melanocytic naevi in children: Analysis of 16 years' experience and clinical practice', *British Journal of Dermatology*, 159(4), pp. 907–914. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08775.x.
- Kinsler, V. A., Abu-Amero, S., *et al.* (2012) 'Germline melanocortin-1-receptor genotype is associated with severity of cutaneous phenotype in congenital melanocytic nevi: A role for MC1R in human fetal development', *Journal of Investigative Dermatology*. Nature Publishing Group, 132(8), pp. 2026–2032. doi: 10.1038/jid.2012.95.
- Kinsler, V. A., Paine, S. M. L., *et al.* (2012) 'Neuropathology of neurocutaneous melanosis: Histological foci of melanotic neurones and glia may be undetectable on MRI', *Acta Neuropathologica*, 123(3), pp. 453–456. doi: 10.1007/s00401-012-0945-0.
- Kinsler, V. A. *et al.* (2013) 'Immunohistochemical and ultrastructural features of congenital melanocytic naevus cells support a stem-cell phenotype', *British Journal of Dermatology*, 169(2), pp. 374–383. doi: 10.1111/bjd.12323.
- Kinsler, Veronica A. *et al.* (2013) 'Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS',

Journal of Investigative Dermatology. Nature Publishing Group, 133(9), pp. 2229–2236. doi: 10.1038/jid.2013.70.

Kinsler, V. A. *et al.* (2014) 'Next-generation sequencing of nevus spilus-type congenital melanocytic nevus: Exquisite genotype-phenotype correlation in mosaic RASopathies', *Journal of Investigative Dermatology*, 134(10), pp. 2658–2660. doi: 10.1038/jid.2014.195.

Kinsler, Veronica A., Polubothu, S., *et al.* (2017) 'Copy number abnormalities in new or progressive "neurocutaneous melanosis" confirm it to be primary CNS melanoma', *Acta Neuropathologica*. Springer Berlin Heidelberg, 133(2), pp. 329–331. doi: 10.1007/s00401-016-1651-0.

Kinsler, Veronica A., O'Hare, P., *et al.* (2017) 'MEK inhibition appears to improve symptom control in primary NRAS-driven CNS melanoma in children', *British Journal of Cancer*, 116(8), pp. 990–993. doi: 10.1038/bjc.2017.49.

Kinsler, V. A. *et al.* (2017) 'Melanoma risk in congenital melanocytic naevi', *British Journal of Dermatology*, 176(5), pp. 1131–1143. doi: 10.1111/bjd.15301.

Kinsler, V. A., Birley, J. and Atherton, D. J. (2009) 'Great Ormond Street Hospital for children registry for congenital melanocytic naevi: Prospective study 1988-2007. Part 2 - Evaluation of treatments', *British Journal of Dermatology*, 160(2), pp. 387–392. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08901.x.

Kinsler, V. A. and Larue, L. (2018) 'The patterns of birthmarks suggest a novel population of melanocyte precursors arising around the time of gastrulation', *Pigment Cell and Melanoma Research*, 31(1), pp. 95–109. doi: 10.1111/pcmr.12645.

Kinsler, V. and Bulstrode, N. (2009) 'The role of surgery in the management of congenital melanocytic naevi in children: a perspective from Great Ormond Street Hospital', *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. Churchill Livingstone, 62(5), pp. 595–601. doi: 10.1016/J.BJPS.2008.12.016.

Koot, H. M. *et al.* (2000) 'Psychosocial sequelae in 29 children with giant congenital melanocytic naevi', *Clinical and Experimental Dermatology*, 25(8), pp. 589–593. doi: 10.1046/j.1365-2230.2000.00712.x.

Kopf, A. W. *et al.* (1985) 'Prevalence of congenital-nevus-like nevi, nevi spili, and café au lait spots.', *Archives of dermatology*, 121(6), pp. 766–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4004301> (Accessed: 21 September 2018).

Kopf, A. W., Bart, R. S. and Hennessey, P. (1979) 'Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1(2), pp. 123–30. doi: 10.1016/S0190-9622(79)70009-0.

Krengel, S. (2005) 'Nevogenesis - New thoughts regarding a classical problem', *American Journal of Dermatopathology*, 27(5), pp. 456–465. doi: 10.1097/01.dad.0000175532.27368.3f.

Krengel, S. *et al.* (2013) 'New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc, 68(3), pp. 441–451. doi: 10.1016/j.jaad.2012.05.043.

Krengel, S. *et al.* (2016) 'Naevus spilus-type congenital melanocytic naevus associated with a novel NRAS codon 61 mutation', *British Journal of Dermatology*, 174(3), pp. 642–644. doi: 10.1111/bjd.14105.

- Krengel, S., Hauschild, A. and Schäfer, T. (2006) 'Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: A systematic review', *British Journal of Dermatology*, 155(1), pp. 1–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07218.x.
- Küsters-Vandeveld, H. V. n. *et al.* (2014) 'Experimental treatment of NRAS-mutated neurocutaneous melanocytosis with MEK162, a MEK-inhibitor', *Acta neuropathologica communications*, 2, p. 41. doi: 10.1186/2051-5960-2-41.
- Langley, R. G. B. *et al.* (2001) 'Confocal scanning laser microscopy of benign and malignant melanocytic skin lesions in vivo', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby, 45(3), pp. 365–376. doi: 10.1067/MJD.2001.117395.
- Lanier, V. C., Pickrell, K. L. and Georgiade, N. G. (1976) 'Congenital giant nevi: clinical and pathological considerations.', *Plastic and reconstructive surgery*, 58(1), pp. 48–54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/935278> (Accessed: 22 September 2018).
- Lee, M. S. *et al.* (2017) 'Intense Pulsed Light Alone and in Combination with Erbium Yttrium-Aluminum-Garnet Laser on Small-to-Medium Sized Congenital Melanocytic Nevi: Single Center Experience Based on Retrospective Chart Review', *Ann Dermatol*, 29(1), pp. 39–47. doi: 10.5021/ad.2017.29.1.39.
- Lee, S. *et al.* (2016) 'Heritability of naevus patterns in an adult twin cohort from the Brisbane Twin Registry: A cross-sectional study', *British Journal of Dermatology*, 174(2), pp. 356–363. doi: 10.1111/bjd.14291.
- Lee, S. B. *et al.* (2016) 'Mosaic RASopathies: phenotypic and genotypic differentiation of naevus spilus-type congenital melanocytic naevus and segmental naevus spilus', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(7), pp. 1244–1246. doi: 10.1111/jdv.13173.
- Leech, S. N. *et al.* (2004) 'Neonatal Giant Congenital Nevi With Proliferative Nodules', *Archives of Dermatology*, 140.
- Li, L. *et al.* (2010) 'Human dermal stem cells differentiate into functional epidermal melanocytes', *Journal of Cell Science*, 123(6), pp. 853–860. doi: 10.1242/jcs.061598.
- Liu, M., Wu, L. and Ming, Q. (2015) 'How does physical activity intervention improve self-esteem and self-concept in children and adolescents? Evidence from a meta-analysis', *PLoS ONE*. Public Library of Science, 10(8). doi: 10.1371/journal.pone.0134804.
- Livingstone, E. *et al.* (2009) 'Neurocutaneous melanosis: a fatal disease in early childhood.', *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(13), pp. 2290–1. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4388.
- Lorentzen, M., Pers, M. and Bretteville-Jensen, G. (1977) 'The incidence of malignant transformation in giant pigmented nevi.', *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*, 11(2), pp. 163–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/609899> (Accessed: 21 September 2018).
- Lovett, A. *et al.* (2009) 'Large congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanocytosis: One pediatric center's experience', *Journal of the American Academy of Dermatology*. American Academy of Dermatology, Inc., 61(5), pp. 766–774. doi: 10.1016/j.jaad.2008.11.022.
- Machan, S. *et al.* (2015) 'Metastatic Melanoma in Association With a Giant Congenital Melanocytic Nevus in an Adult', *The American Journal of Dermatopathology*, 37(6),

pp. 487–494. doi: 10.1097/DAD.0000000000000152.

Magaña, M. *et al.* (2015) ‘Congenital melanocytic nevus: Two clinicopathological forms’, *American Journal of Dermatopathology*, 37(1), pp. 31–37. doi: 10.1097/DAD.0000000000000183.

Magaña, M. and Magaña, M. L. (2007) ‘Congenital melanocytic nevus is a disease with two clinicopathologic forms of presentation.’, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 56(3), pp. 521–2. doi: 10.1016/j.jaad.2006.09.022.

Makin, G. W. J. *et al.* (1999) ‘Leptomeningeal melanoma in childhood’, *Cancer*, 86(5), pp. 878–886. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990901)86:5<878::AID-CNCR26>3.0.CO;2-Y.

Mandava, A., Ravuri, P. R. and Konathan, R. (2013) ‘High-resolution ultrasound imaging of cutaneous lesions.’, *The Indian journal of radiology & imaging*. Wolters Kluwer -- Medknow Publications, 23(3), pp. 269–77. doi: 10.4103/0971-3026.120272.

Marghoob, A. A. (2002) ‘Congenital melanocytic nevi. Evaluation and management.’, *Dermatologic clinics*, 20(4), pp. 607–16, viii. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12380048> (Accessed: 23 September 2018).

Marghoob, A. A. *et al.* (2006) ‘Large congenital melanocytic nevi, risk of cutaneous melanoma, and prophylactic surgery’, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54(5), pp. 868–870. doi: 10.1016/j.jaad.2006.03.008.

Marghoob, A. A., Borrego, J. P. and Halpern, A. C. (2007) ‘Congenital Melanocytic Nevi: Treatment Modalities and Management Options’, *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 26(4), pp. 231–240. doi: 10.1016/j.sder.2008.03.007.

Margileth, A. M. (2019) ‘Spontaneous Regression of Large Congenital Melanocytic Nevi, With a Halo Rim in 17 Children With Large Scalp and Trunk Nevi During 45 Years: A Review of the Literature’, *Clinical Pediatrics*. SAGE Publications Inc., 58(3), pp. 313–319. doi: 10.1177/0009922818816421.

Mark, G. J. *et al.* (1973) ‘Congenital melanocytic nevi of the small and garment type. Clinical, histologic, and ultrastructural studies.’, *Human pathology*, 4(3), pp. 395–418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4756859> (Accessed: 22 September 2018).

Martins da Silva, V. *et al.* (2017) ‘Patterns of Distribution of the Giant Congenital Melanocytic Nevi: The 6 B Rule’, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(4), pp. 689–694.

Martins da Silva, V. *et al.* (2019) ‘Genetic Abnormalities in Large to Giant Congenital Nevi: Beyond NRAS Mutations’, *Journal of Investigative Dermatology*, 139(4), pp. 900–908. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.045.

Masnari, O. *et al.* (2012) ‘Self- and parent-perceived stigmatisation in children and adolescents with congenital or acquired facial differences’, *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. Elsevier Ltd, 65(12), pp. 1664–1670. doi: 10.1016/j.bjps.2012.06.004.

Masnari, O., Schiestl, C., Weibel, L., *et al.* (2013) ‘How children with facial differences are perceived by non-affected children and adolescents: Perceiver effects on stereotypical attitudes’, *Body Image*, 10(4), pp. 515–523. doi: 10.1016/j.bodyim.2013.05.007.

- Masnari, O., Schiestl, C., Rössler, J., *et al.* (2013) 'Stigmatization predicts psychological adjustment and quality of life in children and adolescents with a facial difference', *Journal of Pediatric Psychology*, 38(2), pp. 162–172. doi: 10.1093/jpepsy/jss106.
- Masnari, O. *et al.* (2019) 'Predictors of Health-related Quality of Life and Psychological Adjustment in Children and Adolescents With Congenital Melanocytic Nevi: Analysis of Parent Reports', *Journal of Pediatric Psychology*. Oxford University Press, 44(6), pp. 1–12. doi: 10.1093/jpepsy/jsz017.
- Michaloglou, C. *et al.* (2005) 'BRAF^{V600E}-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi', *Nature*, 436(7051), pp. 720–724. doi: 10.1038/nature03890.
- Mir, A. *et al.* (2019) 'Giant Congenital Melanocytic Nevus Treated With Trametinib', *Pediatrics*, 143(3), p. e20182469. doi: 10.1542/peds.2018-2469.
- Morganroth, G. S., Taylor, R. S. and Izenberg, P. H. (1991) 'Congenital giant pigmented nevus presenting in one identical twin', *Cutis*, 48(1), pp. 53–55.
- Moss, A. L. (1987) 'Congenital giant naevus: a preliminary report of a new surgical approach.', *British journal of plastic surgery*, 40(4), pp. 410–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3620786> (Accessed: 4 June 2019).
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, . (1984) 'Precursors to malignant melanoma', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier, 10(4), pp. 683–688. doi: 10.1016/S0190-9622(84)80292-3.
- Neuhaus, K. *et al.* (2020) 'Skin-related quality of life in children and adolescents with congenital melanocytic naevi – an analysis of self- and parent reports', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd, 34(5), pp. 1105–1111. doi: 10.1111/jdv.16131.
- Neuhold, J. C. *et al.* (2015) 'Case reports of fatal or metastasizing melanoma in children and adolescents: A systematic analysis of the literature', *Pediatric Dermatology*, 32(1), pp. 13–22. doi: 10.1111/pde.12400.
- Nguyen, T. L. T. *et al.* (2013) 'Mitotically active proliferative nodule arising in a giant congenital melanocytic nevus: A diagnostic pitfall', *American Journal of Dermatopathology*, 35(1), pp. 16–21. doi: 10.1097/DAD.0b013e318265fe12.
- Nishikawa-Torikai, S., Osawa, M. and Nishikawa, S. I. (2011) 'Functional characterization of melanocyte stem cells in hair follicles', *Journal of Investigative Dermatology*, 131(12), pp. 2358–2367. doi: 10.1038/jid.2011.195.
- Nishimura, E. K. (2011) 'Melanocyte stem cells: A melanocyte reservoir in hair follicles for hair and skin pigmentation', *Pigment Cell and Melanoma Research*, 24(3), pp. 401–410. doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00855.x.
- Noronha, D. O. and Faust, J. (2007) 'Identifying the variables impacting post-burn psychological adjustment: A meta-analysis', *Journal of Pediatric Psychology*, 32(3), pp. 380–391. doi: 10.1093/jpepsy/jsl014.
- Oei, W. *et al.* (2020) 'Protocol for the development of core set of domains of the core outcome set for patients with congenital melanocytic naevi (OCOMEN project)', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd, 34(2), pp. 267–273. doi: 10.1111/jdv.15874.
- Oh, Y. *et al.* (2019) 'Long-term outcomes of laser treatment for congenital melanocytic

- nevi', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(2), pp. 523–531. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.046.
- Okamoto, N. *et al.* (2014) 'A melanocyte-melanoma precursor niche in sweat glands of volar skin', *Pigment Cell and Melanoma Research*, 27(6), pp. 1039–1050. doi: 10.1111/pcmr.12297.
- Olsen, J. R. *et al.* (2016) 'Quality of life impact of childhood skin conditions measured using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): a meta-analysis.', *The British journal of dermatology*, 174(4), pp. 853–61. doi: 10.1111/bjd.14361.
- Ostertag, J. U. *et al.* (2006) 'Congenital naevi treated with erbium:YAG laser (Derma K) resurfacing in neonates: clinical results and review of the literature', *British Journal of Dermatology*, 154(5), pp. 889–895. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.07106.x.
- Ott, H. *et al.* (2019) 'Multidisciplinary long-term care and modern surgical treatment of congenital melanocytic nevi – recommendations by the CMN surgery network', *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 17(10), pp. 1005–1016. doi: 10.1111/ddg.13951.
- Patel, J. *et al.* (2016) 'Insulin-like growth factor 1 receptor signaling via Akt: A general therapeutic target in neurocutaneous melanocytosis?', *Neuro-Oncology*, 18(1), pp. 142–143. doi: 10.1093/neuonc/nov271.
- Pavlova, O., Fraitag, S. and Hohl, D. (2016) '5-Hydroxymethylcytosine Expression in Proliferative Nodules Arising within Congenital Nevi Allows Differentiation from Malignant Melanoma', *Journal of Investigative Dermatology*. The Authors, 136(12), pp. 2453–2461. doi: 10.1016/j.jid.2016.07.015.
- Pawlikowski, J. S. *et al.* (2013) 'Wnt signaling potentiates nevogenesis.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences, 110(40), pp. 16009–14. doi: 10.1073/pnas.1303491110.
- Pawlikowski, J. S. *et al.* (2015) 'Acute Inhibition of MEK Suppresses Congenital Melanocytic Nevus Syndrome in a Murine Model Driven by Activated NRAS and Wnt Signaling', *Journal of Investigative Dermatology*, 135(8), pp. 2093–2101. doi: 10.1038/jid.2015.114.
- Pedersen, M. *et al.* (2013) 'Primary melanoma of the CNS in children is driven by congenital expression of oncogenic NRAS in melanocytes', *Cancer Discovery*, 3(4), pp. 458–469. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0464.
- Pelin Cengiz, F. *et al.* (2017) 'Dermoscopic Features of Small, Medium, and Large-Sized Congenital Melanocytic Nevi', *Ann Dermatol*, 29(1), pp. 1013–9087. doi: 10.5021/ad.2017.29.1.26.
- Pers, M. (1963) 'Nevus pigmentosus giganticus.', *Ugeskr Laeger*, 125, pp. 613–9.
- Phadke, P. A. *et al.* (2011) 'Proliferative nodules arising within congenital melanocytic nevi: a histologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 43 cases.', *The American journal of surgical pathology*, 35(5), pp. 656–669. doi: 10.1016/j.ypat.2011.11.123.
- Polubothu, S. D. *et al.* (2020) 'Does the gene matter ? Genotype – phenotype and genotype – outcome associations in congenital melanocytic naevi *', *British Journal of Dermatology*, 182(2), pp. 434–443. doi: 10.1111/bjd.18106.
- Polubothu, S. and Kinsler, V. A. (2020) 'Final congenital melanocytic naevi colour is

determined by normal skin colour and unaltered by superficial removal techniques: a longitudinal study', *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd, 182(3), pp. 721–728. doi: 10.1111/bjd.18149.

Posch, C. *et al.* (2013) 'Combined targeting of MEK and PI3K/mTOR effector pathways is necessary to effectively inhibit NRAS mutant melanoma in vitro and in vivo.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences, 110(10), pp. 4015–20. doi: 10.1073/pnas.1216013110.

Price, H. N. *et al.* (2015) 'Practical application of the new classification scheme for congenital melanocytic nevi', *Pediatric Dermatology*, 32(1), pp. 23–27. doi: 10.1111/pde.12428.

Price, H. N. and Schaffer, J. V. (2010) 'Congenital melanocytic nevi - when to worry and how to treat: Facts and controversies', *Clinics in Dermatology*, 28(3), pp. 293–302. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.04.004.

Queirolo, P. and Spagnolo, F. (2017) 'Binimetinib for the treatment of NRAS-mutant melanoma', *Expert Review of Anticancer Therapy*, 17(11), pp. 985–990. doi: 10.1080/14737140.2017.1374177.

De Raeve, L. E. *et al.* (1996) 'Neonatal curettage of giant congenital melanocytic nevi.', *Archives of dermatology*, 132(1), pp. 20–2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8546479> (Accessed: 4 June 2019).

De Raeve, L. E. and Roseeuw, D. I. (2002) 'Curettage of Giant Congenital Melanocytic Nevi in Neonates', *Archives of Dermatology*. American Medical Association, 138(7), pp. 943–947. doi: 10.1001/archderm.138.7.943.

Ramaswamy, V. *et al.* (2012) 'Spectrum of central nervous system abnormalities in neurocutaneous melanocytosis', *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(6), pp. 563–568. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04275.x.

Richmen, L. C. and Millard, T. (1997) 'Brief Report: Cleft Lip and Palate: Longitudinal Behavior and Relationships of Cleft Conditions to Behavior and Achievement', *Journal of Pediatric Psychology*, 22(4), pp. 487–494. doi: 10.1093/jpepsy/22.4.487.

Robinson, W. A. *et al.* (1998) 'Human acquired naevi are clonal', *Melanoma Research*, 8(6), pp. 499–503. doi: 10.1097/00008390-199812000-00004.

Roksa, J. and Kinsley, P. (2019) 'The Role of Family Support in Facilitating Academic Success of Low-Income Students', *Research in Higher Education*. Springer Netherlands, 60(4), pp. 415–436. doi: 10.1007/s11162-018-9517-z.

Roth, M. J. *et al.* (1993) 'Malignant schwannoma with melanocytic and neuroepithelial differentiation in an infant with congenital giant melanocytic nevus: a complex neurocristopathy.', *Human pathology*, 24(12), pp. 1371–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8276386> (Accessed: 14 February 2019).

Rozengurt, E. (2014) 'Mechanistic target of rapamycin (mTOR): a point of convergence in the action of insulin/IGF-1 and G protein-coupled receptor agonists in pancreatic cancer cells', *Frontiers in Physiology*, 5(September), pp. 1–8. doi: 10.3389/fphys.2014.00357.

Ruan, Y. *et al.* (2015) 'Druggable targets in pediatric neurocutaneous melanocytosis: Molecular and drug sensitivity studies in xenograft and ex vivo tumor cell culture to identify agents for therapy', *Neuro-Oncology*, 17(6), pp. 822–831. doi:

10.1093/neuonc/nou310.

Ruiz-Maldonado, R. *et al.* (1992) 'Giant pigmented nevi: clinical, histopathologic, and therapeutic considerations.', *The Journal of pediatrics*, 120(6), pp. 906–11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593350> (Accessed: 12 February 2019).

Ruiz-Maldonado, Ramón *et al.* (1992) 'Giant pigmented nevi: Clinical, histopathologic, and therapeutic considerations', *The Journal of Pediatrics*, 120(6), pp. 906–911. doi: 10.1016/S0022-3476(05)81958-4.

Ruiz-Maldonado, R. *et al.* (1997) 'Giant Congenital Melanocytic Nevi, Neurocutaneous Melanosis and Neurological Alterations', *Dermatology*, 195(2), pp. 125–128. doi: 10.1159/000245713.

Ruiz-Maldonado, R. *et al.* (2003) 'Desmoplastic hairless hypopigmented naevus: a variant of giant congenital melanocytic naevus', *The British journal of dermatology*, 148(6), pp. 1253–7.

Ruiz-Maldonado, R. (2004) 'Measuring congenital melanocytic nevi.', *Pediatric dermatology*, 21(2), pp. 178–9. doi: 10.1111/j.0736-8046.2004.21222.x.

Rumsey, N. and Harcourt, D. (2007) 'Visible difference amongst children and adolescents: Issues and interventions', *Developmental Neuropsychology*, 10(2), pp. 113–123. doi: 10.1080/13638490701217396.

Russell, J. L. and Reyes, R. G. (1959) 'Giant pigmented nevi', *Journal of the American Medical Association*. J Am Med Assoc, 171(15), pp. 2083–2086. doi: 10.1001/jama.1959.03010330045012.

Sakamoto, M. *et al.* (2017) 'Melanin pigments in the melanocytic nevus regress spontaneously after inactivation by high hydrostatic pressure', *PLoS ONE*, 12(11), pp. 1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0186958.

Salama, R. *et al.* (2014) 'Cellular senescence and its effector programs', *Genes & Development*, 28(2), pp. 99–114. doi: 10.1101/gad.235184.113.

Salgado, C. M. *et al.* (2014) 'Skin of patients with large/giant congenital melanocytic nevi shows increased mast cells.', *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*, 17(3), pp. 198–203. doi: 10.2350/14-02-1444-OA.1.

Salgado, Cláudia M. *et al.* (2015) 'Amplification of mutated NRAS leading to congenital melanoma in neurocutaneous melanocytosis', *Melanoma Research*, 25(5), pp. 453–460. doi: 10.1097/CMR.000000000000188.

Salgado, Cláudia M. *et al.* (2015) 'BRAF Mutations are Also Associated with Neurocutaneous Melanocytosis and Large/Giant Congenital Melanocytic Nevi', *Pediatric and Developmental Pathology*, 18(1), pp. 1–9. doi: 10.2350/14-10-1566-OA.1.

Sawicka, E. *et al.* (2015) 'Giant congenital melanocytic nevi: selected aspects of diagnostics and treatment.', *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. International Scientific Information, Inc., 21, pp. 123–32. doi: 10.12659/MSM.891279.

Scattolin, M. A. A. *et al.* (2011) 'Neurocutaneous melanosis: Follow-up and literature review', *Journal of Neuroradiology*. Elsevier Masson SAS, 38(5), pp. 313–318. doi: 10.1016/j.neurad.2011.02.007.

- Shah, K. N. (2010) 'The Risk of Melanoma and Neurocutaneous Melanosis Associated with Congenital Melanocytic Nevi', *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 29(3), pp. 159–164. doi: 10.1016/j.sder.2010.06.007.
- Shitara, D. *et al.* (2015) 'Mutational status of naevus-associated melanomas', *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd, 173(3), pp. 671–680. doi: 10.1111/bjd.13829.
- Shtivelman, E., Davies, M. Q. A., *et al.* (2014) 'Pathways and therapeutic targets in melanoma.', *Oncotarget*. Impact Journals, LLC, 5(7), pp. 1701–52. doi: 10.18632/oncotarget.1892.
- Shtivelman, E., Davies, M. A., *et al.* (2014) 'Pathways and therapeutic targets in melanoma.', *Oncotarget*, 5(7), pp. 1701–52.
- Sibbald, C. *et al.* (2015) 'Neurocutaneous melanosis and congenital melanocytic naevi: A retrospective review of clinical and radiological characteristics', *British Journal of Dermatology*, 173(6), pp. 1522–1524. doi: 10.1111/bjd.13949.
- Skidmore, R. A., Ivker, R. A. and Resnick, S. D. (1995) 'Upper extremity atrophy associated with a giant congenital melanocytic nevus.', *Pediatric dermatology*, 12(3), pp. 272–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7501564> (Accessed: 14 February 2019).
- Slutsky, J. B. *et al.* (2010) 'Large Congenital Melanocytic Nevi: Associated Risks and Management Considerations', *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 29(2), pp. 79–84. doi: 10.1016/j.sder.2010.04.007.
- Slutzky, C. B. and Simpkins, S. D. (2009) 'The link between children's sport participation and self-esteem: Exploring the mediating role of sport self-concept', *Psychology of Sport and Exercise*. Elsevier BV, 10(3), pp. 381–389. doi: 10.1016/j.psychsport.2008.09.006.
- Stefanaki, C. *et al.* (2018) 'Clinical and dermoscopic characteristics of congenital melanocytic naevi', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. doi: 10.1111/jdv.14988.
- Strauss, R. M. and Newton Bishop, J. A. (2008) 'Spontaneous involution of congenital melanocytic nevi of the scalp', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby, 58(3), pp. 508–511. Available at: <https://www-sciencedirect-com.m-fjd.a17.csinet.es/science/article/pii/S0190962207007670?via%3Dihub> (Accessed: 11 March 2019).
- Su, J. J. *et al.* (2015) 'Treatment of a giant congenital melanocytic nevus in the adult: review of the current management of giant congenital melanocytic nevus', *Annals of Plastic Surgery*, 74(Suppl 1), pp. S57–S61. doi: 10.1097/sap.0000000000000433.
- Takayama, H. *et al.* (2001) 'Immunohistochemical detection of the c-met proto-oncogene product in the congenital melanocytic nevus of an infant with neurocutaneous melanosis', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 44(3), pp. 538–540. doi: 10.1067/mjd.2001.112403.
- Thompson, A. and Kent, G. (2001) 'Adjusting to disfigurement: processes involved in dealing with being visibly different.', *Clinical psychology review*, 21(5), pp. 663–82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11434225> (Accessed: 17 June 2019).
- Tomás-Velázquez, A. *et al.* (2020) 'S-100B serum protein is elevated in children with

- medium-to-giant congenital melanocytic nevi: An exploratory case-control study', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc., 83(1), pp. 222–224. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.049.
- Tønseth, K. A. *et al.* (2015) 'Extraordinary large giant congenital melanocytic nevus treated with integra dermal regeneration template', *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, 3(7), pp. 1–3. doi: 10.1097/GOX.0000000000000454.
- Trozak, D. J., Rowland, W. D. and Hu, F. (1975) 'Metastatic malignant melanoma in prepubertal children.', *Pediatrics*, 55(2), pp. 191–204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1090894> (Accessed: 14 February 2019).
- Turkeltaub, A. E. *et al.* (2016) 'Characteristics, treatment, and survival of invasive malignant melanoma (MM) in giant pigmented nevi (GPN) in adults: 976 cases from the National Cancer Data Base (NCDB)', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc, 74(6), pp. 1128–1134. doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.024.
- Vallone, M. G. *et al.* (2018) 'Melanocortin 1 receptor (MC1R) polymorphisms' influence on size and dermoscopic features of nevi', *Pigment Cell and Melanoma Research*, 31(1), pp. 39–50. doi: 10.1111/pcmr.12646.
- Varni, J. W. *et al.* (1995) 'Perceived physical appearance and adjustment of children with newly diagnosed cancer: a path analytic model.', *Journal of behavioral medicine*, 18(3), pp. 261–78. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7674292> (Accessed: 7 July 2019).
- Vergier, B. *et al.* (2016) 'Proliferative nodules vs melanoma arising in giant congenital melanocytic nevi during childhood', *JAMA Dermatology*, 152(10), pp. 1147–1151. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2667.
- Vilarrasa E, Baselga E, Rincon C, A. A. (2008) 'Histologic persistence of a congenital melanocytic nevus of the scalp despite clinical involution.', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 59(6), pp. 1091–1092. doi: 10.1016/j.jaad.2008.07.049.
- Vourc'H-Jourdain, M., Martin, L. and Barbarot, S. (2013) 'Large congenital melanocytic nevi: Therapeutic management and melanoma risk: A systematic review', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68(3), pp. 493–8. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.039.
- Waelchli, R., Aylett, S. E., *et al.* (2015) 'Classification of neurological abnormalities in children with congenital melanocytic naevus syndrome identifies magnetic resonance imaging as the best predictor of clinical outcome', *British Journal of Dermatology*, 173(3), pp. 739–750. doi: 10.1111/bjd.13898.
- Waelchli, R., Williams, J., *et al.* (2015) 'Growth and hormone profiling in children with congenital melanocytic naevi', *British Journal of Dermatology*, 173(6), pp. 1471–1478. doi: 10.1111/bjd.14091.
- Watt, A. J., Kotsis, S. V. and Chung, K. C. (2004) 'Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: A systematic review', *Plastic and Reconstructive Surgery*, 113(7), pp. 1968–1974. doi: 10.1097/01.PRS.0000122209.10277.2A.
- Werner, B. *et al.* (2012) 'Desmoplastic hypopigmented hairless nevus: A variant with progressive depigmentation, induration, and overgrowth', *Pediatric Dermatology*, 29(3), pp. 336–340. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01423.x.
- de Wijn, R. S. *et al.* (2010) 'Familial clustering of giant congenital melanocytic nevi', *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. Elsevier Ltd, 63(6), pp. 906–

913. doi: 10.1016/j.bjps.2009.02.090.

Wramp, M. E. *et al.* (2017) 'Clinical course , treatment modalities , and quality of life in patients with congenital melanocytic nevi – data from the German CMN registry', *Journal der deutschen dermatologischen gesellschaft*, 15(2), pp. 159–167. doi: 10.1111/ddg.12835.

Wu, J. J., Markus, R. F. and Orengo, I. F. (2004) 'Nonpigmented nodule on the shoulder: Amelanotic congenital nevus [1]', *International Journal of Dermatology*, 43(4), p. 312. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02009.x.

Yamamoto, Y. *et al.* (1994) 'Facial reconstruction with free-tissue transfer', *Plastic and Reconstructive Surgery*. *Plast Reconstr Surg*, 94(3), pp. 483–489. doi: 10.1097/00006534-199409000-00010.

Ye, O. *et al.* (2015) 'A Comparative Study of Proliferative Nodules and Lethal Melanomas in Congenital Nevi From Children', *The American journal of surgical pathology*, 39(3), pp. 405–415.

Ye, X. *et al.* (2007) 'Downregulation of Wnt Signaling Is a Trigger for Formation of Facultative Heterochromatin and Onset of Cell Senescence in Primary Human Cells', *Molecular Cell*, 27(2), pp. 183–196. doi: 10.1016/j.molcel.2007.05.034.

Zaal, L. H. and Van Der Horst, C. M. (2009) 'Results of the early use of tissue expansion for giant congenital melanocytic naevi on the scalp and face', *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 62(2), pp. 216–220. doi: 10.1016/j.bjps.2007.10.045.